


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
CIRCUMSPICE





Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis"**

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 10 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin

Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten:
- für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 201 20 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften;
- für Anzeigen- und Beilagenbeträge: Berlin Nr. 118935 Julius Springer, Anzeigenabteilung;
- für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 111 00 Julius Springer.

139. Band **Inhaltsverzeichnis.** 1. Heft.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses Seite IV!



ARCHIV

FÜR

DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND

MIT 40 TEXTABBILDUNGEN UND TAFEL I



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

1. Heft. (Ausgegeben am 4. März 1922.)

2. Heft. (Ausgegeben am 21. März 1922.)



3. Heft. (Ausgegeben am 6. April 1922.)



(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der I. Universität in Moskau [Vorstand: Prof. Dr. W. Iwanow].)

Casus pro diagnosi: Keratosis follicularis sclerotisans?

Von

Prof. **W. W. Iwanow,** und Priv.-Doz. **A. Tischnenko.**
Vorstand der Klinik. I. Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung und Tafel I.

(Eingegangen am 16. Juni 1921.)

Im Jahre 1920—1921 wurde in der Klinik ein Fall von eigentümlicher Erkrankung der Haut beobachtet, welcher zu keiner bestimmten Dermatose ganz paßte.

Die Krankengeschichte ist in Kürze folgende: Frl. Anna B.[1]), 20 Jahre alt, Studentin der Medizin, Jüdin, gebürtig aus dem Chersonschen Gouvernement, wurde am 30. X. 1920 wegen einer schwach juckenden, zeitweise das Gefühl von Stechen verursachenden Erkrankung der Haut der linken Seite aufgenommen.

Der Vater der Kranken starb im Alter von 54 Jahren an Magenkrebs. Die Mutter leidet an Venenerweiterung der unteren Extremitäten. Von den 7 Geschwistern starb eines im Alter von 18 Jahren am Flecktyphus, 3 aus unbekannten Ursachen; die übrigen 3 sind gegenwärtig vollkommen gesund. Syphilis, Tuberkulose, chronische Erkrankungen der Haut, nervöse Leiden und geistige Störungen sind in der Familie nicht beobachtet worden.

Die persönliche Anamnese bietet nichts Besonderes. Die Kranke wurde rechtzeitig geboren, von der Mutter genährt, fing zur rechten Zeit an zu gehen. Im 6. Lebensjahre Masern ohne Komplikationen. Die Menses begannen im 15. Jahre. Die Kranke menstruiert alle 3 Wochen 3 Tage lang in normaler Menge, in letzter Zeit mit Schmerzen. Seit 2—3 Jahren hat sie häufig Herzklopfen und empfindet ohne sichtbare Ursachen einen schroffen Wechsel der Gemütsstimmung. Übergänge von Heiterkeit zu Trauer und umgekehrt.

Status praesens.

Mittlerer Wuchs, wohlgenährt, gut entwickeltes Knochen- und Muskelsystem; virgo intacta. Brust- und Bauchhöhle o. B. Herzdämpfung normal, Herztöne rein. Puls regelmäßig, 70 Schläge in 1′; das Herz zeichnet sich durch starke Erregbarkeit aus. Blut: Hb — 90% (Sahli); rote Blutkörperchen 4 400 000, weiße 6830. Die leukocytäre Formel zeigt keine Abweichung von der Norm.

Sinnesorgane normal. Kniesehnenreflexe etwas erhöht. Am Rumpfe ausgeprägter Dermographismus; führt man auf demselben Striche mit dem Stiel

[1]) Demonstriert in der Moskauer Venerologischen und Dermatologischen Gesellschaft 3. IV. 1921.



des Hammers, so erhält man rote Streifen von $1\frac{1}{2}$ cm Breite, die 15—20 Minuten anhalten.

Urin schwach alkalisch, spez. Gewicht 1014, enthält weder Eiweiß noch Zucker.

Körpergewicht 58,75 kg.

Haut ist etwas dunkler pigmentiert als gewöhnlich. Brünette; Haarwuchs normal; Haar glänzend. Nägel gut entwickelt.

Schweißabsonderung normal, Fettabsonderung etwas verstärkt an der Nase und am Kinn, wo sich zahlreiche Comedonen finden.

Am Kopf starke pityriasiforme, grau-gelbe Schüppchen bildende Abschilferung. Eine ähnliche, jedoch schwächer ausgeprägte Abschuppung in beiden Nasolabialfalten. An beiden oberen und unteren Extremitäten zahlreiche miliare Papeln eines ziemlich stark entwickelten Lichen pilaris. An der Außenfläche der unteren Drittel beider Unterschenkel schwache Anzeichen von Eczema seborrhoicum, in Gestalt von Rötung der mit kleienartig abschilfernder Epidermis bedeckten Haut.

Die eigenartige Hautaffektion betrifft die Haut der linken Seite im Gebiete der falschen Rippen und der anliegenden Teile in Gestalt eines 12 × 8 cm großen unregelmäßigen Ovals, dessen Längsachse von oben und hinten nach unten und vorn gerichtet ist und das den Raum zwischen der hinteren und vorderen Subaxillarlinie einnimmt. Da ziemlich dunkel pigmentierte Stellen mit farblosen und mit braun-roten abwechseln, ist die Färbung eine bunte. Lanugohaare fehlen hier gänzlich. Im Zentrum des Ovals ist die Hautfarbe blässer als normal. Die Öffnungen der Follikel sind nicht sichtbar. Die Furchungen der Haut sind kaum wahrnehmbar, in den entfärbten Teilen fehlen sie fast gänzlich. Die braun-rötlichen Partien scheinen etwas über das Niveau der Haut hervorzuragen, die dunkelpigmentierten liegen in einer Ebene mit derselben, die entfärbten sogar ein wenig tiefer. In der zentralen Partie sind einige kleine, etwas eingesunkene Närbchen sichtbar, von denen das tiefste die Größe eines Hanfkorns erreicht. In den obenerwähnten braun-rötlichen Partien, die sich über das gesamte Niveau der erkrankten Stelle ein wenig erheben, gewahrt man einige oberflächliche Follikulitiden in Gestalt von Miliarpapeln von der Größe eines Hirse- bis Hanfkorns. Einige davon haben im Zentrum eine Eiterpustel und frischere Rötung an der Peripherie. Die ganze erkrankte Stelle ist mit schwarzen, festen, an Comedonen erinnernden Gebilden übersät, die wie Pfropfen in grübchenförmigen Vertiefungen der Haut, tiefer als ihr Gesamtniveau, liegen, stellenweise aber sich um 1—2 mm darüber erheben. Diese Pfröpfchen lassen sich ziemlich leicht herausdrücken. Unter dem Mikroskop erscheinen sie als zu einer festen Masse zusammengepreßte Epithelzellen (siehe Taf. I).

Die gesamte Cutis dieser ganzen Partie fühlt sich deutlich derb an. Ihre Umgebung ist in einem Umkreis von 5—6 mm leicht gerötet, aber von



normaler Konsistenz. Im Gebiet dieser Zone, wie auch außerhalb derselben in ihrer nächsten Umgebung liegen die oben erwähnten Comedonen ähnlichen schwarz gefärbten, in Vertiefungen der Haut sitzenden Gebilde. Entzündliche Erscheinungen im Gebiet dieser Gebilde fehlen völlig.

Das ganze betroffene Gebiet ist auf den tieferliegenden Teilen verschieblich, die Haut ist leicht faltbar, wobei die Falten größer, gröber und weniger elastisch sind als die der nicht betroffenen Stellen desselben Gebiets. Die Sensibilität der Haut für Berührung wie für Schmerz und Temperatur ist auf dem betroffenen Gebiet völlig erhalten. Nach einer Injektion von 0,01 pilocarpin. mur. entstand eine deutliche Schweißsekretion der Haut mit Ausnahme der betroffenen Stelle, die völlig schweißlos blieb. v. Pirquetsche Reaktion blieb negativ, übrigens war das Alttuberkulin augenscheinlich von nicht genügend guter Qualität.

Die Temperatur des betroffenen Gebiets entsprach völlig der Temperatur der gesunden Haut (28° R).

Während ihres Aufenthalts in der Klinik vom 30. XII. 1920 bis zum 11. IV. 1921 wurden der Kranken anfangs 2 mal täglich Verbände mit Ung. sulfurat. rubr. Lassari gemacht. Außerdem wurde 2 mal Röntgenbestrahlung versucht (25. III. und 9. IV., $^1/_2$ Erythemdosis, Röhre mittlerer Härte). Wesentliche Veränderungen des Krankheitsbildes wurden während dieser Zeit nicht beobachtet. Nur die Anzahl der Follikulitiden nahm wesentlich ab, d. h. nur manchmal erschienen da und dort einzelne Follikulitiden, und es kam nicht mehr zur Entstehung größerer follikulärer Eiterbildungen. Nach der Peripherie zu, besonders im hinteren oberen und vorderen unteren Teil des betroffenen Gebiets breitete der Krankheitsprozeß sich aus. Hierbei konnte man beobachten, wie auf äußerlich normaler Haut Comedonen ähnliche, in den Follikularmündungen liegende Hornneubildungen entstanden. Nur um einige von ihnen entstanden mit der Zeit reaktive Entzündungserscheinungen und es bildeten sich entzündliche Follikulitiden. Von diesem Moment riefen die bisher keine subjektiven Empfindungen hervorrufenden Bildungen ein leichtes Juckgefühl und ein Gefühl von leisem Stechen hervor. Entsprechend der größeren oder kleineren Anzahl der Follikulitiden zu verschiedenen Zeiten waren auch die subjektiven Beschwerden mehr oder weniger ausgesprochen.

Im allgemeinen bekamen wir während der Beobachtung der Kranken den Eindruck, daß die Follikulitiden nicht das Wesen des Krankheitsprozesses bilden, sondern sie beteiligen sich an dem Prozeß anscheinend nur sekundär und zufällig unter dem Einfluß von verschiedenen Reizungen hauptsächlich bei Anwendung von Salben, besonders wenn diese aus schlechtem Vaselin hergestellt sind. Dasselbe kann man auch von der braun-rötlichen Färbung sagen, die an einigen Stellen zutage tritt. Diesen Eindruck bekommt man hauptsächlich dadurch, daß die



Ausbreitung des Prozesses nach der Peripherie hin mit der Bildung von comedoähnlichen Hornpfröpfchen ohne jegliche Entzündungserscheinungen in der Umgebung einhergeht. Wir möchten hier betonen, daß während der vorhergehenden Behandlung, wie aus der Anamnese zu ersehen ist, Methoden, welche zur narbigen Veränderung der Haut führen konnten, nicht angewandt wurden.

Zur histologischen Untersuchung wurde am 14. II. 1921 ein Hautstückchen aus dem oberen Rand des betroffenen Gebiets mitsamt einer kleinen perifollikulären Papel im Anfangsstadium ihrer Entwicklung (klinische Erscheinung von Vereiterung war noch nicht zu beobachten) und der anliegenden makroskopisch nicht erkrankten Haut ausgeschnitten. Äußerlicher Umstände wegen ist es uns nicht gelungen, die histologische Untersuchung mit der nötigen Vollständigkeit durchzuführen, so z. B. konnten Serienschnitte nicht gemacht, einige Färbungsmethoden usw. nicht angewendet werden, wodurch unter anderem sich der Umstand, daß die Papel, von welcher die Rede war, nicht in den Schnitt geraten ist, erklärt. Nach Härtung mit Formalin und Einbettung in Celloidin wurden die Präparate auf gewöhnliche Weise gefärbt (Hämatoxylin und Eosin, Hämatoxylin und v. Gieson, Hämatoxylin und saures Safranin nach Minervini). Mikroskopisch bieten sie im wesentlichen folgendes Bild:

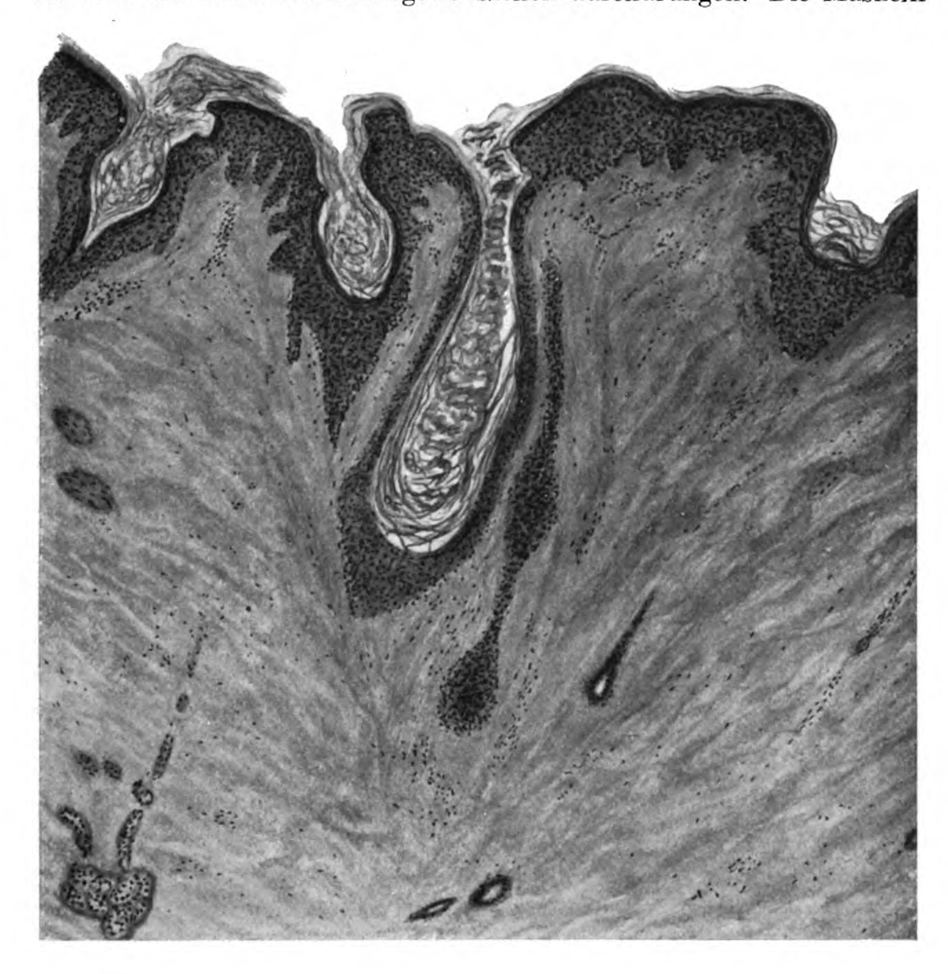
Die Epithelschicht ist im allgemeinen wenig verändert und bietet stellenweise die Erscheinungen einer mäßigen Acanthose dar. Außerdem sieht man nahe aneinanderliegende Vertiefungen, die in das niedriger liegende Derma auf verschiedene Tiefen eindringen. Bei näherer Betrachtung erwiesen sie sich als veränderte Haarfollikel.

Das Stratum granulosum ist gut ausgebildet, stellenweise besteht es aus 4—5 Reihen von Zellen. In den Wänden der tiefer liegenden Follikel zeigt das Epithel unbedeutende Veränderungen vom Typus der Altération cavitaire. Die oben erwähnten Follikel sind mit reichlichen Hornmassen gefüllt. In keinem von ihnen wurden Haare gefunden.

Was die Cutis propria betrifft, so findet man in ihr eine bedeutende Verdickung zu einer kompakten Masse vereinter, mehr oder weniger parallel verlaufender Bindegewebsbündel, die stellenweise homogenisiert sind und ihre faserige Struktur verloren haben. Diese veränderten Partien des Bindegewebes umschließen die Reste der Haarfollikel und sind an der Stelle der zugrunde gegangenen Follikel lokalisiert, sie sind auch im Stratum papillare sichtbar, wobei die Konfiguration der Papillen wenig verändert ist. Schwächer, aber doch ziemlich merklich, ist das Bindegewebe auch in den unteren Teilen des Coriums verändert; die Bindegewebsfasern sind aber nicht homogenisiert, entzündliches Infiltrat fehlt. Nur in der Umgebung von besser erhaltenen Follikeln findet man ein unbedeutendes hauptsächlich aus Rundzellen bestehendes



wesentlich perivasculäres Infiltrat. Verhältnismäßig sehr gering ist auch die Zahl der spindelförmigen, zwischen den Bindegewebsbündeln zerstreuten Zellen. Elastische Fasern sind überall sichtbar, sie sind manchmal deutlich auch in den Papillen ausgeprägt, aber überall sind sie dünn und deutlich rarefiziert. Die Nerven sind teilweise erhalten, teilweise wie mit fixen Bindegewebszellen durchdrungen. Die Muskeln



der Haut sind stellenweise gut entwickelt, stellenweise dringt Bindegewebe zwischen die Muskelfasern ein. Im Unterhautbindegewebe sind keine bedeutenderen Veränderungen nachweisbar.

Was den Drüsenapparat betrifft, so fehlen die Talgdrüsen fast völlig. Ebensowenig findet man in den Präparaten normale Haarfollikel. Stellenweise nur sind Epithelialzüge und -inseln in Form von Resten gewesener Follikel erhalten. Die Haare und ihre Reste fehlen. In der Umgebung eines solchen Follikelrestes ist es gelungen, Fremdkörper-

riesenzellen zu finden. Schweißdrüsen finden sich nur in geringer Anzahl in Form schwach entwickelter, größtenteils etwas geschrumpfter Knäuel mit abgeflachtem Epithel, das seine regelmäßige Lage eingebüßt hat. Die Ausführungsgänge sind nicht zu finden. Die Zahl der Gefäße ist wie in Pars papillaris, auch in Pars reticularis geringer als normal. Die Adventitia vieler Gefäße ist bedeutend verdickt, wobei das Bindegewebe auch hier manchmal homogenisiert ist und keine Zellen enthält. Das Endothel ist wenig verändert, nur in manchen Gefäßen ist es angeschwollen. Das Lumen vieler Gefäße stark klaffend, Erythrocyten sehr selten; in manchen Gefäßen ist das Lumen stark verengt, aber doch deutlich. In der Umgebung mancher Gefäße geringes perivasculäres Infiltrat.

Man kann das Gesagte in kurzen Worten folgendermaßen zusammenfassen: Auf fürs Auge anscheinend unveränderter Haut des Rumpfes entwickelt sich eine augenscheinlich von den Follikeln ausgehende circumscripte Erkrankung, die in einer Hyperkeratose ihrer Mündungen besteht. Sekundär entstehen an einer kleinen Anzahl solcher hyperkeratotischer Follikel wahrscheinlich durch zufällige Momente hervorgerufene perifollikuläre Papeln. Ein Teil derselben vereitert weiterhin im Zentrum. Der ohne Bildung von Infiltraten resp. Eiterungen sich im Follikel abspielende Prozeß hinterläßt eine bleibende bedeutende Erweiterung seiner Mündung. Das perifollikuläre Infiltrat bedingt eine Hyper-, im weiteren Verlauf eine Depigmentation mit deutlicher narbenähnlicher Atrophie der Haut; nach stärkerer Vereiterung eines solchen Infiltrats bleibt eine mehr oder weniger tiefes, farbloses Närbchen. Der Wechsel der erwähnten kleinen Bezirke von fast normal gefärbter Haut mit hyper- und depigmentierten, wie auch mehr oder weniger dunkel gefärbten Stellen bietet ein eigentümliches buntes Bild. Dazu kommt noch eine deutliche Verhärtung und Verdickung der Haut des ganzen betroffenen Gebiets, das Fehlen von Haaren und der Schweißsekretion (Probe mit Pilocarpin) bei unveränderter Sensibilität der Haut.

In den mikroskopischen Präparaten fällt außer der sehr starken Verhornung der Follikelwände, die mit Zugrundegehen des follikulären Apparats und der Schweißdrüsen einhergeht, eine eigentümliche Veränderung des Bindegewebes im Sinne deutlicher Sklerosierung, stellenweise mit Homogenisierung bei fast völligem Fehlen eines entzündlichen Infiltrats auf. Dabei gehen alle Hautadnexe zugrunde und auch ein beträchtlicher Teil des elastischen Gewebes. Vielleicht stellen die dünnen Fasern, welche man im Präparat sieht, ein neugebildetes elastisches Gewebe dar. In den Prozeß werden auch die Gefäße hineingezogen, wobei die Sklerosierung, wie es scheint, auf die Gefäße von dem benachbarten Bindegewebe übergeht; das Endothel wird wenig verändert; die Blutzirkulation in den Gefäßen ist schwach.



Wie ist dieses ganze Bild zu verstehen und sein Wesen zu denken? Mit welch einer Dermatitis haben wir es hier zu tun? Versuchen wir uns zurechtzufinden, und unterwerfen wir zu diesem Zweck einer kurzen Durchsicht diejenigen Dermatosen, die morphologisch dieser Erkrankung ähneln.

Die Keratosis follicularis contagiosa Brooke mit ihren harten, verhornten, mehr oder weniger hervorstehenden follikulären Pfröpfen, die zu Platten mit pigmentierter Peripherie zusammenfließen, bietet ein Bild, das dem oben beschriebenen nicht ähnelt.

Ein ebenso abweichendes Bild gibt die der eben beschriebenen nahestehende Erkrankung Lichen spinulosus, wie auch die ihr verwandte Acné kératique (Tenneson et Leredde), die sehr oft sich auf dem Rumpf und den Glutäen ausbreitet.

Unser Fall hat auf den ersten Blick einige Ähnlichkeit mit der von Arnozan und Dubreuilh[1]) beschriebenen Form, die in naher Beziehung zur Sycosis lupoide Brocq steht, welche ihrerseits augenscheinlich dem Ulerythema sycosiforme Unna entspricht. Weiter als bis zur Entstehung perifollikulärer Närbchen, wie in unserem Fall, geht sie aber nicht. Die deutliche Rötung und Verdickung der Haut wie auch ihre Infiltration bei der letzteren Dermatose schließt jede Möglichkeit einer Identifikation mit unserem Fall aus.

Dasselbe muß auch von derjenigen Form gesagt werden, die mit dem Ulerythema ophryogenes Unna-Taenzer zusammenfällt, und zwar von der Keratosis pilaris rubra atrophicans faciei, die unter anderem auch den Rumpf befallen und zur Entwicklung netzförmiger anastomisierender zarter, narbiger Flecken führen kann. Dort handelt es sich aber um die Entwicklung von Teleangiektasien, angioparetischen und erythematösen Flecken. Ihr hauptsächliches morphologisches Element ist die Papel einer peripilären Folliculitis, die durchaus zur Entstehung einer kleinen Narbe führt. Die betroffene und die umgebende Haut ist trocken, befindet sich in einem der Ichtyosis ähnlichen Zustand, als deren leichtere Formen einige Autoren die schwach ausgeprägten Formen dieser Dermatose auch ansehen.

Im Gegensatz dazu zeigt unsere Erkrankung einige Ähnlichkeit mit derjenigen Form der Lupus érythémateux fixe, welche Besnier Lupus érythémato-folliculaire und Lenglet[2]) Lupus érythémato-acnéique nennt. Aber der ihr zugrunde liegende entzündliche Prozeß, das Vorhandensein mehr oder weniger ausgeprägter hyperkeratotischer zwischen den Follikeln gelegener Stellen, mit Hinterlassung sehr tiefer kleiner Narben an Stelle jeder peripilären Papel einerseits, andererseits die äußerst seltene Vereiterung derselben schon abgesehen von anderen histologischen Veränderungen unterscheidet diese Erkrankung vom Krankheitsbild unseres Falles.



Fast dasselbe läßt sich bezüglich der Ähnlichkeit mit der von Unna[3]) unter dem Namen Ulerythema acnéiforme beschriebenen Form, die der eben beschriebenen sehr nahe steht, sagen.

Es ist wohl kaum möglich, von dem selten zu beobachtenden Vorkommen von Acne (Koebner) und Follikuliten [White[4])] auf den Sklerodermieplaques zu reden, da die Verdickung des Gewebes in unserem Falle sich nach dem Auftreten der Keratose in den Follikelmündungen entwickelte, was deutlich am Rande der erkrankten Partie verfolgt werden konnte. Dazu widerspricht auch der Verlauf sowie der Charakter der histologischen Veränderungen den Befunden bei Sklerodermie en plaques.

Eine gewisse Ähnlichkeit (dank der Buntheit des Bildes) mit der Poikilodermia atrophicans vascularis Jacobi[5]) ist eine nur scheinbare, da bei näherer Betrachtung in unserem Fall vor allem die netzartig gezeichneten atrophischen Stellen mit Teleangiektasien und kapillären Blutergüssen fehlen; dagegen beobachtet man eine Verdickung und Verdichtung der Haut, wobei stellenweise die Follikulitiden mit Entwicklung von Eiterherden einhergehen.

Die vorzugsweise am Körper von Individuen, die an Acne vulgaris leiden, zu beobachtenden weißen atrophischen und narbenähnlichen perifollikulären Flecke [Jadassohn-Iwanow[6])] zeichnen sich durch die Eintönigkeit des Krankheitsbildes aus, welches im Erscheinen bleibender, farbloser, atrophischer Stellen zwischen normaler Haut ohne starke Pigmentation, ohne Follikulitiden und Verdickung der Haut mit bevorzugter Lokalisation für seborrhoische Erkrankungen am Rumpf besteht. Wenn aber das klinische Bild der „atrophischen Flecken" sich scharf von dem Bilde der betreffenden Krankheit unterscheidet, so ist die Verlaufsweise der histologischen Veränderungen in vielem analog. Bei den „weißen Flecken" spielen die Comedonen die Rolle eines Fremdkörpers, welcher zur chronischen entzündlichen Reaktion des benachbarten Bindegewebes führt. In unserem Falle spielt diese Rolle der Hornpfropf im Haarfollikel; was aber zu der Bildung des Hornpfropfes führt — eine parasitäre, chemische oder trophische Ursache — das ist eine Frage, die man nicht einmal annähernd beantworten kann.

Wir sehen also, daß das Bild der eigentümlichen Veränderungen in unserem Fall augenscheinlich in den Rahmen keiner bis jetzt bekannten Dermatose hineinpaßt. Die Ätiologie der Erkrankung bleibt ebenfalls unbekannt.

Es ist möglich, daß weitere Beobachtungen solcher Fälle die Möglichkeit geben werden, außer einer näheren Erklärung ihrer Pathogenese ein genaueres Verständnis für die oben beschriebenen analogen Veränderungen zu schaffen und damit die Erkrankung in eine bereits bekannte Dermatosenform einzureihen.



Es ist möglich, daß ähnliche Erkrankungen bereits unter irgendeinem anderen Namen beschrieben wurden. Im anderen Fall wird es notwendig sein, diese seltene Erkrankung als selbständige abzuteilen und, ihre klinischen und histologischen Eigentümlichkeiten in Betracht ziehend, ihr provisorisch den Namen Keratosis follicularis sclerotisans beizulegen.

Literatur.

[1]) Brocq, L., Traité élémentaire de Dermatologie pratique 1907, T. I, S. 780. — [2]) Lenglet, Lupus érythémateux. La pratique dermatologique (Besnier, Brocq et Jacquet) 1902, T. III, S. 387. — [3]) Unna, P., Ulerythema acneiforme. Atlas seltener Hautkrankheiten 1889. Liefg. I. — [4]) White, J., Arch. of Dermatol. 1875, zit. Luithlen, Sklerodermie. Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten 1904, T. III, S. 139. — [5]) Jacobi, E., Poikilodermia atrophicans vascularis. Iconographia dermatologica 1908, Fasc. III, S. 95. — [6]) Iwanow, W., Über weiße atrophische und narbenähnliche perifoll. Flecke der Rumpfhaut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. LXIV, H. 3. 1903.



(Aus der Lupusheilstätte zu Hamburg [Vorstand: Dr. P. Wichmann].)

Neue Wege der spezifischen Therapie der Haut- und Schleimhauttuberkulose.

Von

P. Wichmann.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juni 1921.)

Die spezifische Therapie der Tuberkulose hat in den letzten Jahren einige bemerkenswerte Neuerungen gezeitigt. Es sind dies: Der Ausbau der Cutanimpfung mit Alttuberkulin nach Ponndorf, die Behandlung nach Friedmann und mit Partialantigenen nach Deycke-Much.

Angesichts des großen Interesses, welches diese Methoden für die gesamte Tuberkulosetherapie in Anspruch nehmen, erscheint es wichtig, von dermatologischer Seite kritisch Stellung zu nehmen, zumal da wir bei unserem objektiv wahrnehmbaren Material einer Täuschung nicht so leicht ausgesetzt sind wie die inneren Kliniker.

Die folgenden Ausführungen betreffen die diesbezüglichen Erfahrungen an der Lupusheilstätte zu Hamburg sowie eigene Untersuchungen, welche neuere Wege der passiven und aktiven Immunisierung bei Tuberkulose betreffen.

Was zunächst die Impfung nach Ponndorf[1]) betrifft, so muß betont werden, daß, obwohl wir hier konzentriertes Tuberkulin verwenden, die Resorption des Tuberkulins nur in unbedeutendem Maße vonstatten geht. Infolgedessen bleibt auch eine klinisch sichtbare Herdreaktion in sehr vielen Fällen sicherer Tuberkulose aus: Der Ponndorf ist daher für diagnostische Zwecke eine recht unbrauchbare Methode. Diese mangelhafte Resorption hat aber auch ihre gute Seite; sie bewirkt, daß die Giftkomponente des Tuberkulins zurückgehalten wird, so daß ich die Ponndorfsche Impfung als die ungefährlichste Methode der Tuberkulinbehandlung bezeichnen kann. Therapeutisch haben wir diese Impfung bei über 300 Fällen von Haut-, Schleimhaut- und Knochentuberkulose durchgeführt. So vorzüglich einzelne Ergebnisse sich dar-

[1]) Wichmann, Die cutane Tuberkulinbehandlung nach Ponndorf. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 42.



stellen, so muß doch gesagt werden, daß nur ein kleiner Prozentsatz Heilung, ein etwas größerer Besserung, die Mehrzahl der Kranken aus dieser Methode keinen Nutzen haben kann, weil eben in der Mehrzahl der Fälle höchstens eine Tuberkulinimmunität, aber keine Tuberkuloseimmunität erzielt wird. Hervorzuheben ist, daß die Tuberkuline sich außerordentlich verschieden wirksam erweisen. Eine Schädigung sahen wir nur in einem progredienten Fall von Gesichtslupus.

Bei gewissen skrofulösen Krankheitsbildern sind die Ergebnisse ungleich günstiger, doch erscheint es mir sehr fraglich, ob man hier noch von einer spezifischen Therapie im eigentlichen Sinne reden darf. Die torpiden Formen der Skrofulose erscheinen ungleich geeigneter für diese Therapie als die Fälle mit erethischem Habitus.

Während sich diese Methode angesichts ihrer Ungefährlichkeit und der doch immerhin bestehenden relativen Heilungsaussichten in der Praxis halten wird, glaube ich, daß die Friedmannsche Behandlung[1]) mit lebenden Kaltblüterbacillen immer weniger Anhänger finden dürfte. Von den 7 Fällen von Lupus und Hauttuberkulose, die Friedmann selbst in der Lupusheilstätte zu Hamburg behandelt hat, war bei 5 eine deutliche Aktivierung und Propagierung der Tuberkulose festzustellen. Allerdings hat in einem Fall eine Überdosierung stattgefunden. In einem weiteren Fall war keine Beeinflussung erreicht, in einem weiteren erfolgte nach anfänglicher auffallender Besserung der Hauttuberkulose schnell eintretende Kachexie und Tod durch Lungentuberkulose.

Ein zweifellos neuer Weg war durch die Aufschließung des Tuberkelbacillus durch Deycke-Much und Behandlung mit diesen Partialantigenen gegeben. Unser Material umfaßt 110 Fälle von Lupus, Haut-, Schleimhaut- und Knochentuberkulose. Unsere Beobachtungen liegen 3 Jahre zurück. Bei der kritischen Beurteilung der Ergebnisse erhoben sich zwei Fragestellungen im Sinne der Autoren.

Erstens: Inwieweit gibt die Reaktion auf Partialantigene eine immunbiologische Kontrolle des Ablaufs der Tuberkulose im Sinne der „mathematischen Immunitätsanalyse" ab. Hierauf ist zu sagen, daß in der Tat in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit Zunahme der Antikörperbildung auf PA. eine Besserung, mit Abnahme eine Verschlechterung der Tuberkulose Hand in Hand geht (s. Tab. A u. B). Jedoch ist die Gruppe der Patienten nicht gering, die trotz erheblicher Vermehrung von AK. auf PA. beziehungsweise Vermehrung und Neubildung von AK. eine deutliche Zunahme ihrer Tuberkulose zeigen (s. Tab. C). In dieser letzten Gruppe wird also meines Erachtens durch die Partialantikörperbildung die Partialantikörperimmunität, nicht eine Tuberkulose-

[1]) Wichmann, Erfahrungen mit dem F. F. Friedmannschen Heilmittel usw. Dermatol. Wochenschr. 59. 1914.



Lupus des Gesichtes. Stillstehender Prozeß.

Cutis	Am 19. VI. 1917				Kompl.
A	1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	+ 1:10000	1:100000	1:10 Mill.	1:10 Mill.	—
N	1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	—

1. Serie M.Tb.R.

Cutis	Am 13. VIII. 1917				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	+ 1:100 Mill.	+ 1:1000 Mill.	(+) 1:10000 Mill.	+
F	+ 1:10000	+ 1:100000	(+) 1:1 Mill.	1:10 Mill.	+
N	+ 1:1000	(+) 1:10000	1:100000	1:1 Mill.	+

2. Serie M.Tb.R.

Cutis	Am 15. X. 1917				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	+
F	+ 1:10000	1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	+
N	+ 1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	+

3. Serie M.Tb.R.

Die Lupus verfärbt sich gelblich und flacht ab. Unter Einwirkung von Pyrogallol und Quarzlampe erfolgt schnelle Abheilung. Es scheint eine unterstützende Wirkung der P.A. vorhanden zu sein. 6. II. 1918.

Tab. A. Deutliche Zunahme der Partialantikörperbildung in Cutis und Serum (s. Kompl.).

immunität angezeigt. Im übrigen hat das Handinhandgehen der Vermehrung der Partialantikörperbildung mit der Besserung der Tuberkulose nichts Wunderbares an sich, sondern stellt einen natürlichen, selbstverständlichen Vorgang dar. Denn ein Körper, der noch die Kraft hat, sich seiner Tuberkulose zu erwehren, ist imstande, sich gegen alle möglichen Antigene, auch gegen die PA. zu erwehren. Ein kranker Körper ist nicht dazu fähig.

Des ferneren erhebt sich die Frage, wie die PA. als Therapeuticum zu bewerten sind. Unter unserem Material von 110 Fällen haben wir 102, bei denen die Beurteilung abgeschlossen werden konnte. Von diesen sind eindeutig günstig beeinflußt 8 Fälle (eine Skrofulose, eine Nierentuberkulose, eine Rachentuber kulose, 5 Lupusfälle). Die Rachenschleimhauttuberkulose heilte ohne Lokaltherapie restlos ab. Die Nierentuberkulose zeigte ein Ergebnis, das klinisch einer Heilung fast gleich war, die Skrofulose eine anscheinende Heilung, die 5 Lupusfälle wiesen eine wesentliche Besserung auf. Der Einfluß der PA. war hier trotz der angewandten Lokaltherapie unverkennbar. Allerdings hat diese Besserung nur bei 3 Fällen angehalten. Schädigungen im Sinne einer Aktivierung und Propagierung sahen wir in 5 Fällen. Somit haben auch die PA. die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt, wenngleich mit

Lupus des Halses und des Gesichtes, ursprünglich in spontaner Abheilung begriffen, nimmt einen progredienten Charakter an (Unterernährung).

Cutis	Am 10. IV. 1917				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	+ 1:10000	+ 1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	+
N	— 1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	—

1. Serie A + N

Cutis	Am 20. II. 1918				Kompl.
A	— 1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	(+) 1:10000	1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	—
N	— 1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	

Am 10. IV. 1917: Drüsen-Extrakt B. u. Dr. E. A.: ++ Am 20. II. 1918 Ponndorf: —

Der Lupus greift schnell weiter um sich mit Neigung zu geschwürigem Zerfall.

Tab. B. Abnahme der Partialantikörperbildung in Cutis und Serum (s. Kompl.).

Lupus des Gesichtes. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Lupus der Extremitäten und des Rückens. Knochen- und Gelenktuberkulose beider Füße und der rechten Hand. An Hand und Füßen zahlreiche Fisteln. Lungentuberkulose.

Cutis	Am 30. III. 1917				Kompl.
A	1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	++ 1:10000	++ 1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	—
N	1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	—

1. Serie A + N

Cutis	Am 30. IV. 1917				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	+ 1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	++ 1:10000	++ 1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	—
N	+ 1:1000	+ 1:10000	+ 1:100000	1:1 Mill.	+

Trotz Zunahme der Antikörper auf P.A. schreitet der Lupus fort. Fisteln, Knochen- und Gelenktuberkulose verschlimmern sich. Das Allgemeinbefinden erscheint ungünstig beeinflußt, daher nach der 1. Serie Aussetzen der Therapie — auch nach Ponndorf (4 Impfungen) und Krysolgan keine Besserung.

Tab. C.

ihnen eine Anregung gegeben ist, das Tuberkuloseproblem zu vertiefen.

Faßt man die Ursache dieser Mißerfolge zusammen, so gelangt man zu dem Schlusse, daß in den weitaus meisten Fällen eine Tuberkulin-, eine gewisse Bacillen- oder Antigenimmunität erzielt wird, die sich mit der Tuberkuloseimmunität, welche der erkrankte Organismus braucht, nicht deckt.

Es dürften daher alle Untersuchungen zu begrüßen sein, welche weitere Möglichkeiten erschließen, und ich möchte daher im folgenden über eigene Versuche berichten die ich am großen Material der Hamburger Lupusheilstätte angestellt habe.

Die von mir erdachte Behandlung mit dem aus den eigenen Drüsen des tuberkulösen Organismus gewonnenen Extrakt



Tabelle D. Impfung mit Extrakt

Nr.	Name	Status	Art der Injektion	Zahl der Injektionen	Reaktion
1	Q. E.	Lupus erythematodes der Nase, Lupus vulgaris unterhalb des linken Ohres. Lymphadenitis tuberculosa.	E. D. intracutan		
2	E. B.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Lymphadenitis tuberculosa.	E. D. intracutan	17	Rötung des Lupus. Schwellung des Gesichts. Conjunctivitis. Impfstelle +.
3	A. Z.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut, der Schleimhaut des harten Gaumens. Lymphadenitis tuberculosa.	E. D. intracutan	31	Starke Conjunctivitis. Impfstelle +. Krankheitsherd + +.
4	M. M.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Knochentuberkulose des rechten Ringfingers.	E. D. intracutan	26	Impfstelle +. Krankheitsherd + -
5	H. H.	Lupus des Gesichts. Scrofuloderma am Halse.	E. D. intracutan	18	Impfstelle (+). Krankheitsherd (+).
6	B. Br.	Lupus exulcerans der linken Wange, sehr progredient.	E. D. intracutan	16	Impfstelle + +. Krankheitsherd + +.
7	E. Bl.	Lupus der Nase. Lymphadenitis tuberculosa. Elendes Kind von blödem Aussehen.	E. D. intracutan	10	Impfstelle (+). Krankheitsherd -.
8	F. En.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	E. D. intracutan	9	Impfstelle + Krankheitsherd +.
9	H. Str.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	E. D. intracutan	5	Impfstelle +. Krankheitsherd .
10	E. R.	Lupus erythematodes der Haut und Schleimhaut. Lymphadenitis tuberculosa. Spitzenkatarrh links.	E. D. intracutan	3	Impfstelle + +. Krankheitsherd + +.
11	W. F.	Lupus des Naseneinganges.	E. D. subcutan	13	Impfstelle +. Krankheitsherd +.

E. D. = Extrakt aus eigenen Lymphdrüsen; F. D. = Extrakt aus fremden Lymphdrüsen.



aus exstirpierten Lymphdrüsen.

Krankheitsverlauf	Örtliche Behandlung	Therapeutische Bewertung des Extraktes
Halslupus heilt auf Kalt Kaustik gänzlich ab. Lup. eryth. heilt ohne örtliche Behandlung ab.		Deutlicher unterstützender Erfolg. Eine Einwirkung im Sinne einer Abheilung ist an örtlich nicht behandelten Stellen auch ohne Reaktion zu sehen (passive Immunisierung).
Progredienter Lupus.	Mesothorbehandlung des Lupus.	Eine Wirkung des Extraktes ist, abgesehen von der Reaktion, nicht festzustellen. Eine spätere Behandlung mit Partialantigenen ist ebenfalls nicht von Erfolg begleitet. Eine Abheilung tritt schließlich nach der Mesothorbehandlung ein.
Der sehr progrediente Lupus schreitet auch unter der Behandlung weiter fort. Die Behandlungsreaktionen der Lokalbehandlung treten schneller ein.	Mesothorbehandlung, Quarzstabbehandlung.	Deutlicher unterstützender Erfolg (aktive Immunisierung).
Die Tuberkulose schreitet fort.		Kein Erfolg. Patientin bildet auf Partialantigene keine Antikörper.
Vermehrte Neigung zu Absceßbildungen im tuberkulösen Gewebe.		Geringe Extraktwirkung vorhanden, ohne daß es zu ausgesprochener Reaktion kommt (passive Immunisierung).
Die Geschwüre überhäuten sich, die Infiltrate verschwinden, so daß eine vollständige anatomische Abheilung eintritt (histologisch kontrolliert.)	Nur am inneren Augenwinkel wird eine Fläche von Erbsengröße mit Mesothor behandelt, die übrigen Stellen bleiben ohne örtliche Behandlung.	Abheilung durch Extraktbehandlung; ob durch aktive oder passive Immunisierung, ist nicht zu entscheiden. — Zeigt starke Antikörperbildung in Cutis und Serum auf eigenen Extrakt, dagegen nicht auf fremden Extrakt und Partialantigene.
Eine Abheilung durch Extraktbehandlung ist nicht festzustellen, so daß zur Mesothorbehandlung geschritten wird. Dagegen hebt sich das Allgemeinbefinden in auffallender Weise.	Mesothorbehandlung.	Ein eindeutiger Erfolg der Extraktbehandlung ist nicht vorhanden. Patientin bildet auf Partialantigene keine Antikörper.
Der Lupus heilt bis auf kleine erbsengroße Stellen am Nasenrücken restlos ab.	Anfrischung der Ränder mit Skalpell. Mesothorbehandlung einer erbsengroßen Stelle am Nasenrücken.	Deutlicher Erfolg der Extraktbehandlung. Aktive und passive Immunisierung.
Abheilung.		Passive Immunisierung, Heilung durch Extrakt.
Fortschreiten des Lupus. Die Affektion geht auch trotz der Mesothorbehandlung weiter.	Mesothorbehandlung.	Keine Einwirkung des Extraktes, auch auf fremden Extrakt zeigt sich keine Wirkung.
Lupus heilt ab.	Keine.	Heilung durch Extrakt.



Tabelle D. Impfung mit Extrakt

Nr.	Name	Status	Art der Injektion	Zahl der Injektionen	Reaktion
12	E. A.	Ausgedehnter Gesichtslupus, sehr progredient.	F. E. D. intracutan E. D. intracutan	3 20	Impfstelle +. Krankheitsherd + -. Impfstelle +. Krankheitsherd + .
13	A. H.	Lupus des Gesichtes in geschwürigem Zerfall, des Halses, weichen Gaumens und Naseninnern, linken Oberarmes und linken Fußes. Tuberculosis pulmonum.	F. E. D. intracutan E. D. intracutan	13 20	Impfstelle +. Krankheitsherd +. Impfstelle u. Krankheitsherd +. Temperatursteigung über 40.
14	A. W.	Lupus, fistulöse Haut- und Drüsentuberkulose des Halses. Schnelles Fortschreiten der Drüsentuberkulose und des geschwürigen zerfallenden Lupus allen örtlichen Maßnahmen zum Trotz.	E. E. intracutan	16	Impfstelle +. Kranheitsh. + + +.
15	W. P.	Lymphadenitis tuberculosa unterhalb des Kinns. Conjunctivitis phlyctaenulosa.	E. E. D. intracutan	14	
16	E. Z.	Tuberculosis ulcerosa der Nasenschleimhaut.	E. E. D. intracutan	5	
17	N.	Scrophuloderma am Halse.	E. E. D. intracutan	6	
18	K.	Skrofulose, torpider Habitus, faustgroße Drüsentumoren am Hals links, Keratitis phlyctaenulosa.	E. E. D. intracutan	6	
19	G.	Lupus am Kinn, starke Drüsenschwellung, submaxillar bds. u. submental, progressive Tuberkulose, jeder Behandlung trotzend.	E. E. D. intracutan	21	I. +; H. + +
20	W.	Lupus am Halse. Lymphadenitis tuberculosa.	E. E. D. intracutan	5	I. : H. – . (Impfstoff bei Anderen gewandt mit deutlicher Reaktion.)
21	Re.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	F. E. D. von Nr. 20 intracutan	1	I. + + +; H. + - -. Starke Allgemeinreaktion.
22	Schr.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	F. E. D. von Nr. 20 intracutan	4	Dasselbe.
23	Lühr.	Lupus am Halse. Lymphadenitis tuberculosa.	E. E. D. subcutan	4	I. + +; H. .
24	Wit.	Lupus des Gesichtes und Halses.	F. E. D. intracutan	4	I. + + +; H. + + .

E. D. = Extrakt aus eigenen Lymphdrüsen; F. D. = Extrakt aus fremden Lymphdrüsen.



aus exstirpierten Lymphdrüsen (Fortsetzung).

Krankheitsverlauf	Örtliche Behandlung	Therapeutische Bewertung des Extraktes
Lupus bildet sich zurück.	Die lupöse Oberlippe bleibt örtlich unbehandelt.	Antikörperbildung auf Partialantigene: Cutis A—, F u. N schwach +; im Serum negativ. Auf Eigen- und Fremdendrüsenextrakt stark positiv. Guter Erfolg. Der Lupus der Oberlippe heilt ab.
Deutlich unterstützender Erfolg.	Lippe bleibt unbehandelt.	Deutlich unterstützende Einwirkung. Örtlich unbehandelte Stellen der Lippe überhäuten sich und heilen ab.
Lupus und Drüsentbc. bilden sich zurück. Abheilung mit glatter Narbe.	Operation und Lichtbehandlung.	Deutlich unterstützender Erfolg.
Langsame Abheilung der Tbc.	Augenbehandlung, Drüsenexstirpation teilweise.	Extraktwirkung nicht vorhanden.
Besserung, Abflachung der Infiltrate	Ätzung.	Extraktwirkung gering.
Wesentliche Besserung.	Lichtbehandlung.	Extraktwirkung fraglich.
Dasselbe.	Höhensonne.	Hervorragende Besserung durch Extrakt.
Dasselbe.	Quarzlichtbehandlung.	Deutliche Beeinflussung.
Langsamer Rückgang.	Röntgenstrahlen, Mesothorium.	Anscheinend keine Beeinflussung.
Rückgang.	Mesothor.	Beeinflussung fraglich.
Dasselbe.	Mesothor und Lichtbehandlung.	Dasselbe.
Dasselbe.	Operation.	Deutlich unterstützender Erfolg.
Dasselbe.	Lichtbehandlung.	Dasselbe.



(„Autoextraktbehandlung") geht von der Tatsache aus, daß sich in den Lymphgefäßen, vor allem in den Lymphdrüsen, der Kampf der Tuberkulose mit den Antikörpern des Organismus in hervorragendem Maße abspielt, daß die Lymphdrüsen insbesondere eine Produktions- und Anreicherungsstätte von Antikörpern gegen die Tuberkulose des eigenen Organismus darstellen. Spritzt man den Extrakt von Lymphdrüsen ein, so wird man außerordentlich verschiedene Reaktionen je



Abb. 1. Vor der Extraktbehandlung.

nach dem Zustande der Drüsen erzielen. Im Stadium der saftigen Schwellung, in dem offenbar die noch gesunde Drüse den stärksten Kampf mit der Tuberkulose ausficht, wird die Verwendung des Extraktes bald eine größere, bald eine geringere, zuweilen eine kaum nennenswerte Reaktion in den Herden erzeugen, die oft von einem rapiden Rückgang der Haut- und Schleimhauttuberkulose begleitet ist. Man ist dann in der Lage, von einer aktiven oder passiven Immunisierung zu sprechen. Namentlich in den Fällen rapiden Rückganges wird wohl die letztere die Hauptrolle spielen. In späteren Stadien (Zustand der Erweichung und Eiterung) ist die Lymphdrüse im Kampfe mit der Tuberkulose

unterlegen, es herrscht die Giftwirkung vor, vor Anwendung derartiger Extrakte ist nachdrücklichst zu warnen.

Im ganzen wurden 24 Kranke (siehe Tabelle D) mit dem Extrakt aus exstirpierten Drüsen behandelt, der meistens intracutan zuweilen auch subcutan injiziert wurde. 21 wurden mit eigenem, 3 mit fremdem Drüsenextrakt der Behandlung unterzogen. Von den mit eigenem Extrakt behandelten 21 zeigten 11 deutliche Herdreaktionen: Hiervon abgeheilt ohne Lokaltherapie 3 (Tabelle D, Nr. 6, 11, 12). Mit deutlich unterstützendem Erfolg der Lokaltherapie 5 (Tabelle D,

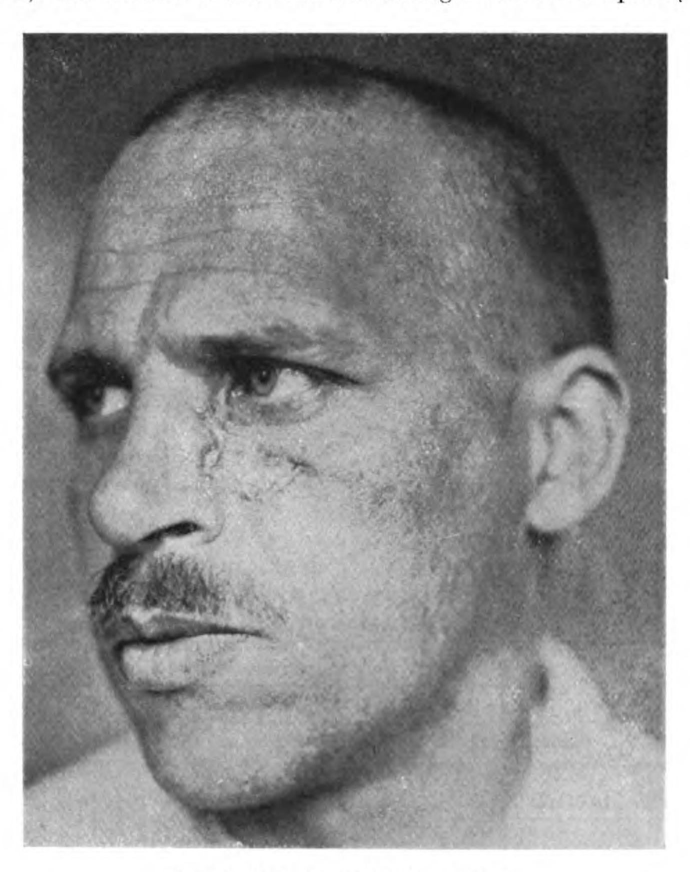


Abb. 2. Nach der Extraktbehandlung.

Nr. 3, 8, 13, 14, 19). Ohne Wirkung des Extraktes blieben 3 (Tabelle D, Nr. 2, 4, 10). Besonderes Interesse nehmen die Fälle in Anspruch, in denen eine völlige Abheilung ohne Lokaltherapie eintrat (6 und 11). Es handelte sich hier um progressive Tuberkulose, die jeder Behandlung trotzte. Nach der ohne Lokaltherapie erfolgten rapiden Abheilung besteht eine über 2 Jahre andauernde Heilung. Fall 6 (Abb. 1 u. 2, Tabelle E) zeigt starke Antikörperbildung in Cutis und Serum vor Beginn der Behandlung auf eigenen Extrakt, dagegen nicht auf fremden Extrakt und nicht auf PA. Beide Kranke wurden im Ärztlichen Verein zu Hamburg demonstriert.

Aber auch aus der Gruppe, in welcher ein deutlich unterstützender Erfolg der Lokaltherapie gebucht wurde, sind außerordentlich wichtige therapeutische



Lupus der l. Wange in geschwürigem Zerfall, fortschreitend, örtlichen Maßnahmen trotzend (zu Abb. 1 und 2 gehörig).

	Partialantigene		Extrakte				
			E. Ax. Dr.		Eig.-Extr. Dr.		Eig.-Extr. Dr.
	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Reakt. im K. H.
A	+	—	—	+	+++	+++	+++
F	++	+					
N		—					

Abheilung durch Behandlung mit Eigenextrakt. (16 Injektionen, intracutan.)

Tab. E. Fall Tabelle D, Nr. 6. Starke Antikörperbildung auf eigenen Drüsenextrakt, mangelhafte auf Partialantigene und fremden Drüsenextrakt.

Ergebnisse zu verzeichnen. Beispielsweise handelte es sich beim Falle 14 (Tab. F) um einen jungen Mann, der an Lupus, progressiver Hauttuberkulose mit zahlreichen Fisteln und Drüsenabscessen leidend seit 4 Jahren von uns mit Operation, allen möglichen Kombinationen der Lichttherapie und spezifischen Mitteln behandelt worden war. Die Tuberkulose schritt rapide fort. Nach 16 Injektionen, die unter stürmischen allgemeinen und Lokalreaktionen verliefen, konnte ein voller Heilerfolg erzielt werden, der nun schon mehrere Jahre anhält und den Patienten seinem Berufe wiedergegeben hat. Serologisch zeigte der Kranke keine Antikörperbildung auf PA., dagegen stärkste auf Eigenextrakt in Cutis, Serum und Krankheitsherd, geringere Reaktionen auf fremde Extrakte. Behandlung mit Partialantigenen ohne Erfolg, die in diesem wie in vielen anderen Fällen nicht beanspruchen können, das Spezifikum gegen die Tuberkulose darzustellen.

Lupus und Drüsentuberkulose der Wange und des Halses. Schnelles Fortschreiten der Drüsentuberkulose und des geschwürig zerfallenen Lupus, allen örtlichen Maßnahmen zum Trotz.

	Partialantigene		Extrakte						
			E. Brü. Dr.		E. Ax. Dr.		Eig.-Extr. Dr.		
	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Reakt. im K. H.
A	— 1 : 10 Mill.	— 1 : 100 Mill.	++	++	+	+	++	+++	+++
F	— 1 : 10000	— 1 : 100000							
N	— 1 : 1000	— 1 : 10000							

Starke Antikörperbildung auf Eig.-Extr. Dr. im Gegensatz zur Einstellung auf P. A. Nach Therapie mit Partialantigenen (1 Serie M.Tb.R.) keine Beeinflussung. Stillstand und Rückgang der Tuberkulose auf Behandlung mit Eig.-Extr. Dr. (intracutan, 16 Injektionen).

Tab. F. Fall Tabelle D, Nr. 14.

Von den 10 ohne Herdreaktion verlaufenen Fällen heilte ohne Lokaltherapie ein Fall ab (Tabelle D, Nr. 9), mit deutlich unterstützendem Erfolg der Lokaltherapie 4 Fälle (Tabelle D, Nr. 1, 17, 18, 23). Keine Wirkung des Extraktes war in 5 Fällen vorhanden (Tabelle D, Nr. 5, 7, 15, 16, 20).

Von den mit fremdem Drüsenextrakt behandelten 3 Fällen hatte der Extrakt in einem Fall (Tabelle D, Nr. 24) deutlich unterstützenden Erfolg, in 2 Fällen



war die Beeinflussung fraglich (Tabelle D, Nr. 21, 22). Diese 3 Fälle verliefen mit starker Herdreaktion.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so sind von den 21 mit eigenem Drüsenextrakt behandelten Fällen 13 mit sehr günstiger Einwirkung des Extraktes behandelt worden (von den mit fremden Extrakten behandelten Fällen wurde nur einer günstig beeinflußt). Man wird einwenden, es sei ja nicht nötig, einzuspritzen, was man schon ohnedies im Körper habe. Demgegenüber ist zu betonen, daß die Antikörper der Lymphdrüsen oft, vielleicht meistens, gar nicht zur Einwirkung gelangen können, weil sie vielfach abgekapselt sind, beziehungsweise durch zunehmende Erkrankung der Lymphdrüse vernichtet werden. Jedenfalls spricht die rapide Abheilung in den progredienten, ohne Lokaltherapie behandelten Fällen, welche wiederholt in dem Ärztlichen Verein zu Hamburg demonstriert wurden, für den eindeutigen Wert dieser Methode, die sich allerdings nur für einen beschränkten Teil der Tuberkulösen eignet, da ja nur verhältnismäßig wenige Tuberkulöse geeignete verwertbare Lymphdrüsen besitzen.

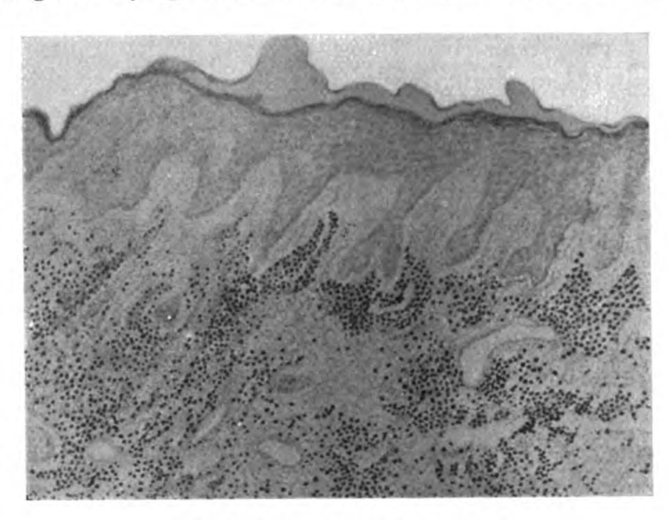


Abb. 3. Färbung nach Pappenheim.

Über die histologischen Begebenheiten am Ort der intracutanen Einspritzung in der normalen Haut gibt die Abb. 3 einen interessanten Aufschluß. Die Excision ist 3 Tage nach erfolgter Injektion ausgeführt und zeigt, in welch auffälliger Ansammlung sich große Plasmazellen (als Träger einer Immunkörperwirkung?) vorfinden.

Als Material zur Extraktbereitung wählten wir oberflächliche und tiefe Drüsen des Halses. Die Zahl der zu exstirpierenden Drüsen bemißt sich nach dem Umfang der vorhandenen Einzelschwellung. Ist diese erheblich, so wird man mit der Exstirpation nur einer bzw. zweier Drüsen auskommen. Mehr wie 3 Drüsen wurden im allgemeinen nicht entfernt. Abgesehen von örtlichen Beschwerden nach erfolgter Operation sahen wir keine Unannehmlichkeiten. Leider erwies die Operation nicht selten, daß schon Verkäsung vorhanden war, wo wir noch saftige Schwel-

lung vermuteten. Der therapeutische Wert von Bestrahlungen speziell der Röntgenbestrahlung bei tuberkulösen Lymphomen erscheint durch diese Methode der Autoextraktinjektion experimentell begründet. Durch den infolge der Bestrahlung einsetzenden Schwund der Drüsensubstanz wird Antikörperbildung angeregt, vorhandene Immunsubstanz in Zirkulation gebracht. Daher auch die oft zu beobachtende günstige Allgemeinwirkung als Folge einer lokalen oder allgemeinen Bestrahlungstherapie; bei einer schon in Eiterung bzw. Verkäsung übergehenden Drüse werden selbstverständlich durch die durch die Bestrahlung herbeigeführte Resorption Giftstoffe in Zirkulation gebracht. Daher die oft bei Kindern zutage tretende starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Da nicht immer vorher zu erkennen ist, ob nicht bereits beginnende Vereiterung oder Verkäsung vorliegt, so kann die Bestrahlungstherapie unter Umständen recht schädliche Folgen zeitigen.

Die Bereitung des Extraktes aus den aseptisch gewonnenen Drüsen beginnt mit einer sorgfältigen Zerkleinerung durch eine aseptische kleine Fleischmaschine. Die zerkleinerte Substanz wird mit 9 Teilen physiologischer NaCl-Lösung versetzt. In der warmen Jahreszeit erfolgte ein Zusatz von $^1/_2$% Carbollösung und NaCl-Lösung zu gleichen Teilen. Diese Aufschwemmung kommt für 2 Stunden in den Schüttelapparat, dann 48 Stunden in den Eisschrank und wird dann filtriert. Das Filtrat wird 2 Stunden auf 55° erhitzt und ist hierauf gebrauchsfertig.

Die Dosierung erfolgt in der Weise, daß zunächst 1—2 Teilstriche einer Pravazspritze intracutan injiziert und Lokal- sowie Allgemeinreaktion beobachtet werden.

Es wird dann dasjenige Quantum injiziert, welches eine über Erythem hinausgehende lokale Reaktion nicht ergibt und ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vertragen wird. Die Injektionen werden intracutan oder subcutan in normaler Haut am Oberarm oder Oberschenkel ausgeführt. Wiederholung nach 3—6tägigen Pausen.

Im Gegensatz zu dieser Versuchsreihe, in welcher deutlich das Vorhandensein einer passiven Immunisierung hervortritt, sind die folgenden Untersuchungen anzuführen, bei denen eine aktive Immunisierung den alleinigen therapeutischen Faktor abgibt (Tab. G).

Die Möglichkeit, mit lebenden abgeschwächten Tuberkelbacillen Heilwirkungen zu erzielen, muß wohl zurzeit als der erfolgreichste Weg der aktiven Immunisierung angesprochen werden.

Es war zunächst von größtem Interesse, zu erfahren, wie sich Tuberkulöse auf Impfung mit ihrem eigenen Stamm verhielten. Zu diesem Zwecke wurden zwei Kranke mit ihrer Einwilligung der Hautimpfung



mit ihrer virulenten aus ihrem Auswurf gezüchteten Reinkultur unterzogen (Tab. Ga, Nr. 1 und 2).

Die Cutanimpfung wurde gewählt einmal, um die Antikörperproduktion der Haut zu benutzen, sodann, weil diese Applikation weniger Risiko erwarten ließ als die Injektion in die Blutbahn. Beide Kranke wiesen eine ausgedehnte Tuberkulose der Haut bzw. der Schleimhaut auf bei vorgeschrittener offener Lungentuberkulose. Cutane Impfung mit Alttuberkulin bei beiden Kranken an Impfstelle und Krankheitsherd stark positiv. Die Impfung mit der Reinkultur verlief völlig negativ.

Anders in dem folgenden Falle (Tabelle Ga, Nr. 3), in welchem eine Spontanimpfung der Haut mit den eigenen lebenden Tuberkelbacillen nach Tracheotomie von der Kehlkopftuberkulose aus mit folgendem Ergebnis eintrat: Die bis dahin an vorgeschrittener, doppelter, offener Lungen- und Kehlkopftuberkulose leidende Patientin ließ nach Auftreten eines serpiginös fortschreitenden Impflupus einen so auffälligen Rückgang ihrer Lungen- und Kehlkopftuberkulose unter gleichzeitigem Verschwinden des Fiebers und Auswurfs erkennen, daß klinisch der Untersuchungsbefund fast einer Heilung gleichkam[1]). Dieser Erfolg hielt noch jahrelang an, bis nach Einsetzen des fatalen Steckrübenwinters die Tuberkulose der Lungen und des Kehlkopfes aufflackerte und der bis dahin benigne Lupus einen durchaus malignen Charakter annahm. Gleichzeitig verschlechterte sich das serologische Bild, indem Antikörperproduktion auf Partialantigene rapide abnahm. Wir sehen also hier eine hervorragende Beeinflussung der Tuberkulose durch die Impfung mit eigenen lebenden Tuberkelbacillen, welche jedoch in den Zeiten der Unterernährung mangels der Fähigkeit des Körpers, weitere Immunkörper zu bilden, nicht standhalten konnte.

Immerhin erschien ein recht aussichtsreicher Weg durch diese Beobachtung eröffnet, der selbstverständlich nur dann beschritten werden konnte, wenn man die Gewißheit hatte, mit genügend abgeschwächten Bacillen zu arbeiten. Das gewünschte Maß der Abschwächung finde ich nun in solchen Hauttuberkuloseherden gegeben, welche zwar noch eine deutliche Progression zeigen, aber des malignen Charakters entbehren. In den Erscheinungen der Hauttuberkulose können wir den Virulenzgrad der Tuberkelbacillen in einem Feinheitsgrade und einer Deutlichkeit ausgewertet sehen, der den Tierversuch bei weitem übertreffen dürfte. Den Ausgang für die folgenden Impfungen boten demnach progrediente Hauttuberkuloseherde, welche trocken, frei von Komplikationen und nicht vorbehandelt waren. Diese werden aseptisch exstirpiert, möglichst fein zerkleinert mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu breiartiger Konsistenz aufgeschwemmt, cutan verimpft. Die Verimpfung erfolgt in der Weise, daß unter Vermeidung von Blutung eine Schabung der Epidermis in einer Ausdehnung von Kleinhandtellergröße mittels Lanzette vorgenommen wird, indem seichte Ritzungen parallel nebeneinander ausgeführt werden. Der Skeptiker wird sagen, das wäre nichts anderes als eine Art Tuberkulinimpfung, dagegen spricht

[1]) Wichmann, Über die Heilwirkung spontaner Antikörperbildung in der Haut auf äußere und innere Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 23.



Cutanimpfungen mit Tuberkulosenmaterial, welches lebende Tuberkelbacillen enthält.

Tabelle Ga, mit eigenem Tuberkulosenmaterial geimpft.

Nr.	Name	Status	Art der Impfung	Zahl der Impfung.	Reaktion	Verlauf	Therapeutische Wirkung der Impfung
1	Kordt	Ausgedehnter Lupus des Gesichts, des Stammes und der Extremitäten. Schleimhauttuberkulose, Lungentuberkulose. Zahlreiche Tuberkel im Auswurf.	1. Cutane Einreibung von Reinkultur der eigenen Tuberkulose.	2		Langsames Fortschreiten der Tuberkulose wie seit Jahren.	Ohne Beeinflussung.
			2. dto. von Alttuberkulin.	6	I. + + ; H. + +.		Dasselbe.
2	Hein	Schleimhauttuberkulose des Zahnfleisches, des Rachens. Lungentuberkulose. Zahlreiche Tuberkel im Auswurf.	1. Cutane Einreibung von Reinkultur der eigenen Tuberkulose.	2		Dasselbe.	Dasselbe.
			2. dto. von Alttuberkulin.	4	I. + + ; H. + +.	Dasselbe.	Dasselbe.
			3. Partialantigeneinstellung.		Nur A vorhanden + + :	Dasselbe.	Nach Einspritzungen der fehlenden PA. F + N tritt Verschlechterung ein.
3	Kraft	Vorgeschrittene offene Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Lupus des Halses entstanden nach Tracheotomie durch Selbstimpfung vom Kehlkopf aus. Zahlreiche Tuberkel im Auswurf.	Spontane Hautimpfung von der Kehlkopftuberkulose aus.		Fieberhafter Allgemeinzustand.	Zentrale Abheilung der Impflupus. Anscheinende Heilung der Lungentuberkulose. Verschwinden der Bacillen im Auswurf.	Deutlicher Erfolg der spontanen Hautimpfung.
4	Schr.	Lupus des Gesichtes, Stammes, der Glieder.	EAL. intracutan.	8	I. + ; KH. – .	Abheilung auf Lichtbehandlung.	Kein Erfolg trotz starker Antikörperbildung auf EAL, Partialantigene in Cutis und Serum.
5	E. Z.	Lupus des Gesichtes.	Dasselbe.	11	I. + ; KH. + +.	Abflachung ohne örtliche Behandlung.	Deutl. Beeinflussung des Lupus im Sinne einer Besserung.

6	Zechl	Lupus und geschwürige Hauttuberkulose des Oberschenkels und des Unterschenkels.	Dasselbe.	11	I.+ ; KH.++.	Abflachung ohne örtliche Behandlung.	Dasselbe.	
7	Bur.	Lupus und geschwürige Hauttuberkulose des linken Armes und der linken Hand.	Dasselbe.	13	I.+ ; KH.++.	Der Lupus schreitet fort.	Keine Einwirkung.	
8	Holst	Lupuscarcinom der r. Gesichtshälfte von unbehandeltem Lupus umgeben.	Dasselbe.	10	I.+ ; KH.++.	Der Lupus bildet sich zurück bei gleichzeitiger Radiumbehandlung.	Deutliche unterstützende Wirkung.	
9	Boh	Lupus der Nase von Tuberkulose der Nasenschleimhaut ausgehend progredient.	Dasselbe.	7	I.+ KH.++.	Lupus bildet sich zurück bei gleichzeitiger Radiumbehandlung.	Dasselbe.	
10	Ma.	Lupus des Gesichtes und Gesäßes. Tuberkulose der Nasenschleimhaut, progrediente Tuberkulose.	Dasselbe.	5	I.++ ; KH.+++.	Rückbildung bei gleichzeitig. Lichtbehandlung.	Dasselbe.	
11	Hen.	Lupus des Gesichtes. Knochentuberkulose.	Dasselbe.	3	I.++ ; H.+++.	Rückbildung bei gleichzeitig. Lichtbehandlung.	Dasselbe.	
12	Hal.	Lupus am Halse, Fistel, tuberkulöse Periostitis des Kieferknochens.	Dasselbe.	8	I.++ ; H.+++.	Abheilung bei gleichzeitiger Operation.	Dasselbe.	
13	Mod.	Lupus im Gesicht.	Dasselbe.	3	I.– ; H –.	Abheilung nach Operation.	Nicht festzustellen.	Bei Anderen Impfung mit demselben Material stark positive Reaktion.
14	We.	Lupus am Arm.	Dasselbe.	2	I.– ; H –.	Abheilung nach Operation.	Dasselbe.	
15	Witt.	Lupus des Gesichtes.	EAL subcutan.	9	I.+ ; H+.	Rückbildung bei Lichtbehandlung.	Deutlicher unterstützender Erfolg.	

EAL = Aufschwemmung aus Tuberkelbacillen (Lupus) eigener Herkunft.
FAL = Aufschwemmung aus Tuberkulosenmaterial (Lupus) fremder Herkunft.
I = Impfstelle; KH = Krankheitsherd.

Tabelle Gb, mit fremden Tuberkulosenmaterial geimpft.

Nr.	Name	Status	Art der Impfung	Zahl der Impfung.	Reaktion	Verlauf	Lokal-behandlung	Erfolg der Impfung
1	F. Qu.	Ausgedehnter Gesichts- u. Schleimhautlupus.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	6	I. + + + ; H. + + +.	Vorübergehende Besserung, dann Verschlechterung.	Lichtbehandlg.	Vorübergehende Besserung.
			2. FAL. (Kruse).	2	I. + + ; H. + +.			Dasselbe.
			3. FAL (Mau).	2	I. + + ; H. + +.			Dasselbe.
			4. FAL (Modl).	2	I. + + ; H. + + +.			Dasselbe.
			5. FAL (Mohr).	1	I. + + ; H. + + +.			Dasselbe.
2	Wil.	Lupus der äußeren Nase, Nasenschleimhauttbc.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	1	I. + + ; H. + +.	Besserung.	Dasselbe.	Besserung.
			2. FA Kru.	1	I. + + + ; H. + +.			Dasselbe.
3	Schrei.	Lupus des Gesichtes der Extremitäten.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	30	I. + + ; H. + +.	Vorübergehende Besserung.	Dasselbe.	Dasselbe.
			2. FA Kru.	1	I. + + + : H. + + + hohes Fieber.			Dasselbe.
4	Rosz.	Lupus des Gesichtes.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	4	I. + + ; H. + +.	—	Dasselbe.	—
			2. FA Kru.	1	I. + + ; H. + + + hohes Fieber.	Deutliche Besserung.		Besserung.
5	Reh.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	2	I. + + ; H. + +.	—	Dasselbe.	—
			2. FA Kru.	1	I. + + +; H. + + +. hohes Fieber.	Deutliche Besserung.		Besserung.
6	Schin.	Lupus der Nase.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	3	I. [illegible] ; H. [illegible]	—	Dasselbe.	
			2. FA Wienstr.		I. + + + ; H. + + +.	Deutliche Besserung.		Dasselbe.
7	Gland.	Lupus des Gesichtes vorgeschrittener Art.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	3	—	Abheilung	—	—
			2. FA Modl.	1	I. – ; H. + + + hohes Fieber.			Besserung.
			3. FA Mau.	3	I. + + ; H. + + + hohes Fieber.			Abheilung.
8	Regent	Lupus am Gesäß.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.		I. + + ; H. + +.	Besserung.	Chemische Behandlung.	Fraglich.
			2. FA Hodl.		I. + + ; H. + +.			
9	Schmidt	Lupus des Gesichtes.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	6	I. + + + ; H. + + +.	Dasselbe.	Lichtbehandlg. teilweise	Deutliche Besserung.
			2. FA Mau.		I. + + +; H. + + + hohes Fieber.			
10	Hänsge	Lupus des Gesichtes.	1. Einstellung auf PA.		I. + + + ; H. [illegible]	Dasselbe.	Lichtbehandlg.	1. Ohne Erf., vier Kur. m. MTBR.
			2. FA Hen.		I. [illegible] H. [illegible]			2. Einwirk. fragl.

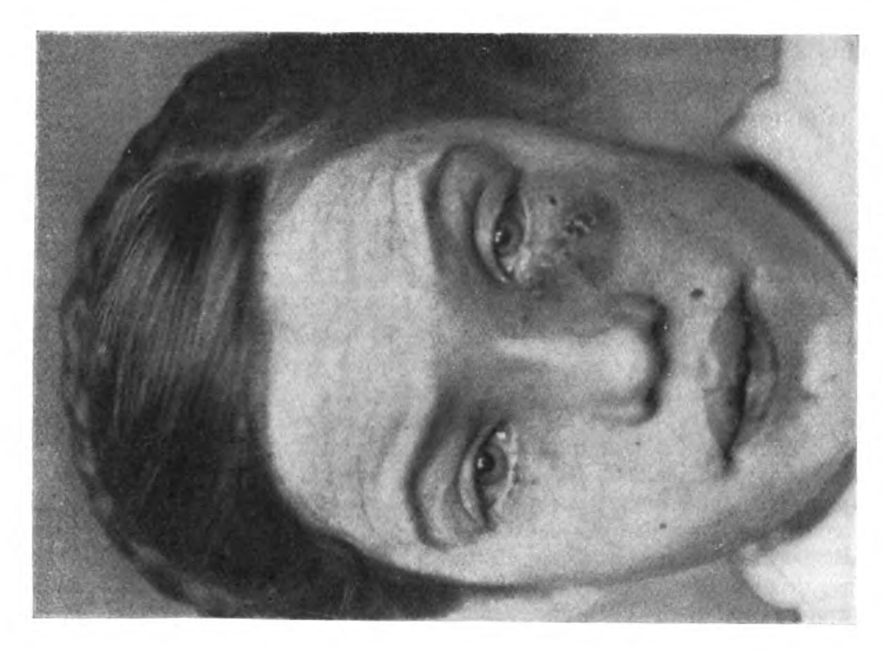


Abb. 5. Nach der Impfung.



Abb. 4. Vor der Impfung.

aber einmal die Tatsache, daß in vielen der folgenden Fälle die vorhergehende Impfung mit Alttuberkulin völlig versagte, indem weder an der Impfstelle noch am Krankheitsherd eine Reaktion auftrat, auch kein therapeutischer Erfolg sich zeigte, während in einem Teil unserer Fälle eine rapide Abheilung erfolgte. Zudem zeigen die verwendeten Herde ja noch deutliche Progression, müssen also lebendes Virus enthalten.

Im ganzen wurden 12 Fälle mit progredientem Hauttuberkulosematerial eigener Herde geimpft, in denen die Beobachtung abgeschlossen ist. Hiervon verliefen 9 mit Impfstellen- und Herdreaktion. Von diesen in 2 Fällen Besserung ohne Lokaltherapie (Tabelle G a, Nr. 5 und 6), in 6 Fällen deutlich unterstützende Wirkung der Lokaltherapie (Tabelle G a, Nr. 8, 9, 10, 11, 12, 15). Ein Fall blieb ohne jede Beeinflussung. Die 3 ohne Herdreaktion verlaufenden Fälle zeigten keine Beeinflussung.

Es folgt eine Gruppe, die mit fremdem Lupusmaterial geimpft wurde. Alle diese 10 Fälle verliefen mit Impfstellen und Herdreaktion. Besonders hervorzuheben ist der Fall Tabelle G, B 7, welcher einen progredienten Haut- und Schleimhautlupus darbot und einen jener desolaten Fälle darstellt, in welchen von vornherein von einer Lokaltherapie nichts zu erhoffen war. Auf dreimalige Impfung mit Alttuberkulinen verschiedener Herkunft völlig anergisch machte die Tuberkulose deutliche Fortschritte. Nach viermaliger Impfung mit dem aus einem Gesäßlupus gewonnenen Hautlupus erfolgte Abheilung bis auf geringe Reste (siehe Abb. 4 und 5); mit dem Rückgang der Tuberkulose trat nun auch eine starke Reaktion gegen Alttuberkulin ein. In weiteren 6 Fällen erlebten wir eine deutliche unterstützende Wirkung der Lokaltherapie (Tabelle G, B Nr. 2, 3, 4, 5, 6, 9). in einem weiteren eine Besserung, die jedoch nicht anhielt (Tabelle G, B Nr. 1), in 2 Fällen endlich war die Einwirkung fraglich (Tabelle G, B Nr. 8, 10).

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so war von den 22 Fällen, die insgesamt geimpft wurden, in 15 eine deutliche zum Teil sehr hervorragende Beeinflussung zu verzeichnen. Für einen jeden, der viel mit spezifischer Therapie gearbeitet hat, wird es nicht schwer sein, zu erkennen, daß im Vergleich zu den spärlichen eindeutigen Resultaten der bisher üblichen spezifischen Therapie hier meines Erachtens ein bemerkenswerter Fortschritt vorliegt. Dabei handelt es sich zum Teil um recht trostlose, ungünstig liegende Fälle. Irgendeine Schädigung sahen wir niemals auftreten. Das Ziel, für die Tuberkulose des betreffenden Organismus eine völlig hinreichende Immunität zu erreichen, ist nach unseren Erfahrungen auch mit dieser Methode nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle erreicht worden. Es hängt dies ja nicht nur von der Art des verwendeten Stammes, sondern auch von der Fähigkeit des erkrankten Organismus ab, auf den ihm eingeimpften Stamm für seine Tuberkulose geeignete Antikörper zu bilden, eine Bedingung, deren Erfüllung wir nicht in der Hand haben.

Es erhob sich zum Schluß die Frage, ob auch die anscheinend gesunde Haut des Tuberkulösen dank der vorhandenen Fähigkeit der Haut, in hervorragendem Maße Antikörper gegen Infektionen jeder Art zu bilden,

imstande sei, als Impfmaterial in der Therapie gegen Tuberkulose Dienste zu leisten. In der Tat muß das unter Umständen bejaht werden, doch ist die Zahl unserer Untersuchungen noch zu klein, um hierüber ein bestimmtes Urteil abgeben zu können.

Wenn ich zum Schlusse heute diese von mir eingeführten Methoden der aktiven und passiven Immunisierung therapeutisch bewerten soll, so möchte ich dieselben als völlig gefahrlose Wege bezeichnen, auf welchen man die natürliche Schutzkörperproduktion des Organismus im Kampfe gegen seine Tuberkulose niemals stört, in den meisten Fällen anregt und vermehrt, in einem geringen Teil aber derartig bereichert, daß eine völlige Abheilung selbst vorgeschrittener Tuberkulose ohne sonstige Therapie eintritt.

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik Bern [Direktor: Prof. Dr. Nägeli].)

Universelles benignes Miliarlupoid Boeck mit Beteiligung innerer Organe.

Von

Dr. **M. Rischin,**
Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. September 1921.)

Über zwei Jahrzehnte sind verflossen, seit Boeck zum ersten Male die Aufmerksamkeit auf eine bis dahin kaum bekannte Erkrankung der Haut lenkte, welche er zuerst mit dem Namen „benignes Sarkoid" belegte, später „benignes Miliarlupoid" nannte, da er eine Verwandtschaft dieser Dermatose mit Tuberkulose schon in der Definition andeuten wollte. Seitdem wurden sowohl von Boeck selbst, als auch von anderen Autoren mehrere wertvolle Beiträge zum Studium dieser Dermatose veröffentlicht. Aber trotz der sehr genauen, eingehenden Schilderungen der Autoren erfährt die Krankheit auch heute noch in bezug auf Ätiologie und Zusammengehörigkeit zu anderen Affektionen eine verschiedene Beurteilung.

Boeck selbst und diejenigen, die sich seiner Auffassung anschließen, betrachten das Leiden als eine ganz besondere Varietät der Hauttuberkulose. Andere Autoren, wie Darier, fassen sie als Tuberkulid auf, womit gesagt sein soll, daß einerseits ein besonderer Allergiezustand gegenüber Tuberkulose vorliegt und eine hämatogene Pathogenese angenommen werden müsse, andererseits aber das Exanthem vielleicht sowohl durch virulente Tuberkelbacillen als durch Bacillentrümmer oder sogar durch Toxine zustande kommen könne, während einzelne (Pautrier) dieser Krankheit jede Spezifität absprechen und in dieser Affektion einen Symptomenkomplex mit verschiedener Ätiologie (Lues, Tuberkulose, Mykosen usw.) erkennen zu müssen glauben. Wieder andere, wie Hallopeau, Zieler und neuerdings auch Kuznitzky - Bittorf wollen dem Krankheitsbilde eine ganz selbständige Stellung einräumen, indem sie das Leiden als besondere, infektiöse, granulomartige Krankheit mit spezifischer, noch unbekannter Ätiologie ansehen. Endlich hält Kreibich das Miliarlupoid für eine besondere klinische Form des Hodgkin.

Für keine der oben erwähnten Anschauungen besitzen wir jedoch strikte Beweise, und wenn wir unsere Beobachtung publizieren wollen, geschieht es aus zwei Gründen: 1. Wegen der hochgradigen Ausdehnung des Exanthems und 2. wegen der offensichtlichen Beteiligung der innern Organe. Ein so generalisiertes Miliarlupoid, wie wir es unten wieder-



geben werden, ist, außer dem Fall Hallopeau und Eck, der Gegenstand wiederholter Demonstrationen und Diskussionen war, mit seinen „milliers de nodules“ (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1902) unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Die gleichzeitige Beteiligung innerer Organe, eine Erscheinung, über die zum ersten Male von Kuznitzky - Bittorf (Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40) berichtet wurde, besitzt deshalb besonderen Wert, weil sie dazu beitragen kann, uns in der Erkenntnis dieser Krankheit vorwärts zu bringen und deren Stellung in der Pathologie schärfer zu begrenzen.

Wir entnehmen der Krankengeschichte unseres Falles, den wir auf Grund seiner klinischen Symptome und der Histologie als universelles benignes Miliarlupoid Boeck bezeichnen, zunächst folgendes: D. K., 28jährig, schwächlich aussehender Landarbeiter, der uns am 31. I. 1921 von einem Landarzt mit der Diagnose „universelle Psoriasis“ zugewiesen wurde. Der Mann teilte uns über die Entwicklung seiner Hautaffektion mit, daß die Krankheit im Frühling 1916 plötzlich an der Bauchhaut, unterhalb des Nabels, aufgetreten sei, von wo aus der Ausschlag sich während der folgenden 6 Monate der Reihe nach über Hals, Arme, Beine, Nacken, Rücken, Brust, behaarten Kopf und Gesicht ausbreitete. Die subjektiven Beschwerden bestanden in zeitweiligem, unbedeutendem Juckreiz. Patient nahm als „Blutreinigungsmittel“ und wegen Trockenheitsgefühl im Munde sehr viel Tee zu sich (s. u.). Vor 2 Jahren ärztliche Behandlung während 4 Wochen mit Salben und Tropfen (wahrscheinlich As), aber ohne jeglichen Erfolg. Die Tropfen wurden nicht gut ertragen. Seit Winter 1913/14 leidet Pat. an Lungenbeschwerden: ab und zu Seitenstechen, nach Anstrengungen Atemnot; er klagt über Appetitlosigkeit, Schwäche und Gewichtsabnahme. Im Herbst 1918 Grippe ohne Komplikationen. Mit 10 Jahren angeblich Polypen in der linken Nasenhöhle, die durch Kauterisation entfernt wurden. Aus der Famlienanamnese ist noch zu entnehmen, daß der Vater an einer Lungenkrankheit leidet, ein Bruder, der vor 15 Jahren angeblich an Schlaganfall gestorben ist, eine Knochentuberkulose durchmachte, während die Mutter und 7 Geschwister gesund sind. Pat. ist ledig.

Die Untersuchung der inneren Organe (Prof. Sahli) ergab folgenden Befund: Rechte Lunge: Supraclavicular leichte Dämpfung, infraclavicular bronchialer Beiklang, sonst nichts Abnormes; überall vesiculäres Atmen. Linke Lunge: Supraclavicular bronchialer Beiklang, in der Scapulargegend langes, hauchendes Exspirium, vorübergehendes Hustenrasseln, über dem Unterlappen vereinzelte, nicht klingende, kleinblasige Rasselgeräusche. Perkussion: keine Abweichung von der Norm. Dyspnöe bei Anstrengungen. Kein Husten, keine Nachtschweiße, fieberfrei. Morgenauswurf spärlich, zähe, schleimig. Röntgenaufnahme der beiden Thoraxhälften: Zahlreiche konfluierende und disseminierte Verdichtungen von verschiedener Schattentiefe an beiden Unterlappen und um das Herz, so daß die Herzkonturen vollständig verwischt sind (s. Abb.). Hilusschatten beiderseits nicht vergrößert. Zirkulationsapparat: Herz leicht dilatiert. Nach Anstrengung Cyanose, sonst nichts Abnormes. Abdomen leicht aufgetrieben und gespannt; ein Erguß nicht nachweisbar. Leber glatt, nicht schmerzhaft, überragt den rechten Rippenbogen handtellerbreit in der Mamillarlinie und steht 3 Querfinger unterhalb des Processus xyphoideus in der Medianlinie. Milz erheblich vergrößert, derb, höckerig, nicht schmerzhaft, überragt zweiquerfingerbreit den Rippenrand in der Mamillarlinie. Nieren nicht fühlbar, nicht schmerzhaft. Nirgends Ödeme. Stuhl regelmäßig, keine Diarrhöe, eher hart. Lymphdrüsen: Vor allem sind Speichel-, Cubital- und Femoraldrüsen stark geschwollen, von derber Konsistenz, indolent, nicht



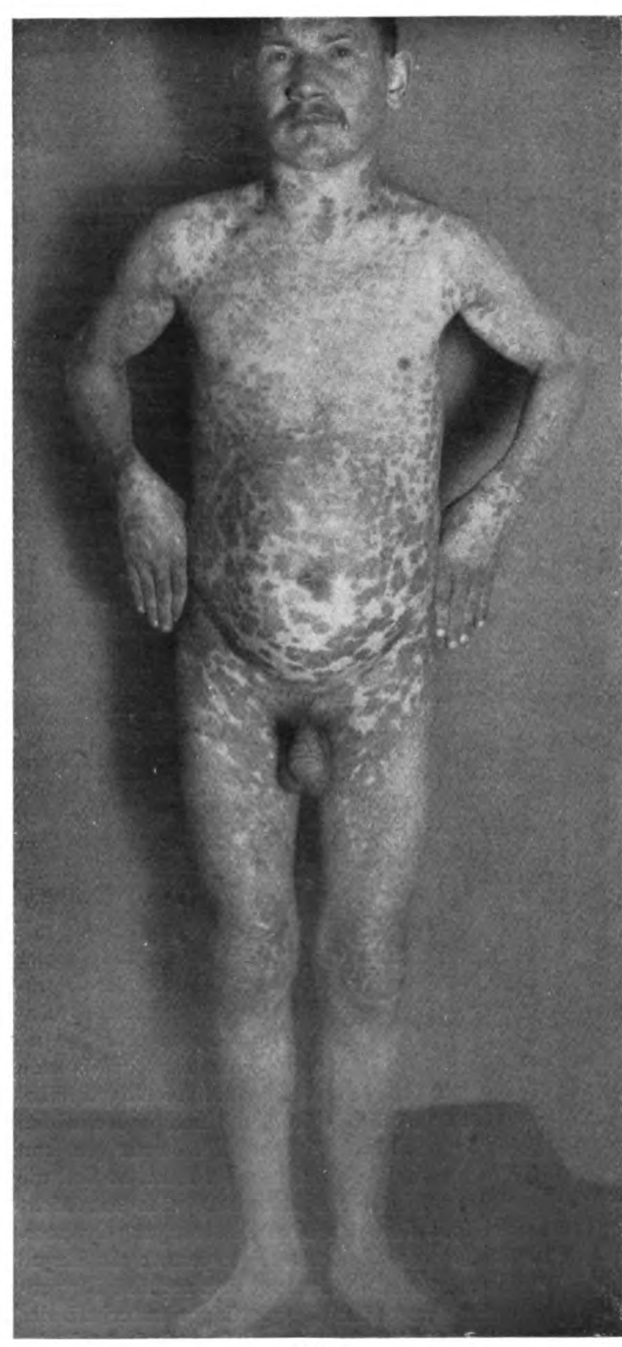


Abb. 1.

verwachsen, aber wenig über dem darunterliegenden Gewebe verschieblich. Auch besteht eine leichte Anschwellung der sämtlichen sonstigen Lymphdrüsen.

Nervensystem: Spezifische Sinne normal. Prüfung der Sensibilität und Motilität: keine Alteration der Tast-, Wärme- und Schmerzempfindung, weder an den Eruptionselementen noch anderswo.

H a u t s t a t u s (siehe Abb.). Der behaarte Kopf ist mit zahlreichen, grauweißlichen, teils kleienförmigen, teils kleinlamellösen Schuppen bedeckt. Das klinische Bild entspricht einer stärker prononzierten Seborrhoea sicca capillitii. Die Behaarung ist etwas schütter und ähnelt einer Alopecie in Form lichter Flecke (Alopecia areolaris). In der rechten Occipitalgegend befindet sich eine ca. 1-frankstückgroße Narbe, die angeblich im Anschluß an ein Trauma aufgetreten ist. G e s i c h t. An der Stirne, Wangen und Nase sind zahlreiche kleine, runde und ovale, sowie polygonale, meist strichförmige, seichte Närbchen vorhanden. Daneben ist die Haut mit einer großen Anzahl Knötchen von Stecknadel- bis Linsengröße übersät, welche meistens konfluieren und eine plane Oberfläche und stellenweise eine polygonale Kontur aufweisen. Sie sind von rötlicher

Farbe und zum größten Teil mit grauweißlichen, ziemlich festhaftenden kleienförmigen Schuppen bedeckt. Um diese Knötchengruppen herum sieht man sehr zahlreiche erweiterte und geschlängelte Hautgefäßchen durchschimmern. Die krankhaften Stellen sind bläulich verfärbt, am deutlichsten ist diese Farbe an Nasen und Wangen, wo die Haut von einer Menge ektasierter Capillaren durchsetzt ist. Am Kinn vereinzelte kleine bläulichrötliche, im Niveau der Haut liegende Flecke. Die übrige Gesichtshaut ist citronengelb oder bräunlich verfärbt; das Barthaar sehr spärlich.

Hals, besonders aber Nacken, Brust und Bauch sind förmlich überschüttet mit klein- und großfleckigen, teils halbkugeligen, teils rundlich-ovalen und polygonalen Herden, die selten isoliert, meist in Gruppen und netzförmig angeordnet sind und eine rötlichbraune Farbe besitzen. Die Efflorescenzen sind an der Peripherie leicht erhaben, im Zentrum dagegen etwas vertieft. Mancherorts (Nacken, Bauch) ist die zentrale Einsenkung nicht zu konstatieren. Bei der Palpation läßt sich eine mäßig weiche Verdichtung der scheinbar sehr oberflächlich liegenden, teils samtartig glatten, teils fein schuppenden Herde feststellen. Es sind eigentlich keine Knoten, sondern vielmehr flache Infiltrate und Plaques, die unregelmäßig konturiert sind. Daneben sieht man auch zahlreiche kleine, das Hautniveau nicht überragende, fleckförmige, bräunlichgelbe Läsionen, die eine feinschuppige Abschilferung und deutliche Fältelung aufweisen. Bei Glasdruck lassen sich an den prominierenden Stellen konstant, an den flachen seltener gelbliche bis gelblichbraune Stippchen und Fleckchen erkennen. Das Sondendruck-Phänomen ist durchwegs negativ. An den ausgesparten Stellen (z. B. Brust) sind hier und da glatte Narben und braune Pigmentflecke vorhanden.

Am Rücken und beiderseits seitlich am Thorax, an den Armen (mit Ausnahme der Ellenbogen) und Beinen setzt sich das Exanthem aus zahlreichen, diffus konfluierenden und netzförmig zusammenhängenden klein- und großmakulösen, im Niveau der Haut liegenden, klein lamellös schuppenden Efflorescenzen zusammen. Eine Verdickung oder Verdichtung der Haut ist hier nicht zu konstatieren; sie ist eher dünn, atrophisch und doch leicht gespannt und besitzt einen bräunlichgelblichen, teils graugelblichen Farbenton. Ein deutlicher Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie läßt sich hier nicht mit Sicherheit erkennen. Die oben erwähnten Stippchen und Fleckchen sind hier bei Glasdruck nicht wahrnehmbar. An den Armen (Streckseite) lassen sich die Lamellen, die eine grauweißliche Farbe haben, vom Zentrum gegen die Peripherie leicht abkratzen, ohne capillare Blutung. Die scheinbar ausgesparten Stellen bestehen meistens aus feinen, oberflächlichen Narben. An Hand- und Fußdorsa sind mehrere unregelmäßig konturierte, livid verfärbte Flecken vorhanden. Handteller, Fußsohlen, Finger und Zehen sind frei.

Genitalien. Das Integumentum penis (mit Ausnahme der Eichel) ist zirkulär mit zahlreichen isolierten, linsengroßen Knötchen besetzt, die über das Niveau der Haut emporragen und eine gewölbte, glatte Oberfläche aufweisen. Sie sind von bräunlich-roter Farbe, rundlich, von kompakter Konsistenz, ohne zentrale Einsenkung. An Rumpf und Extremitäten fehlt die Behaarung vollständig, an den Genitalien und in der Axillargegend ist sie spärlich.

Schleimhäute. Die Mundschleimhaut ist außerordentlich trocken; die Zungenpapillen ragen stärker empor, und beim Darüberstreichen mit dem Finger ist eine stachelförmige, derbe Konsistenz wahrnehmbar. Naseninneres o. B. Nägel normal. Urin enthält Spuren Eiweiß, gekörnte und hyaline Zylinder (spärlich), grampositive Diplokokken und Stäbchen, vereinzelte Leukocyten. Kein Zucker, Diazo- und Indicanprobe negativ. Urinmenge 2000. Mikroskopische Untersuchung des Sputums: Vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten, viele Alveolar-



und Bronchialepithelien. Keine Tuberkelbacillen. Im Ausstrichpräparat vom Sekret der Nasenschleimhaut waren mikroskopisch keinerlei säurefesten Stäbchen nachweisbar.

Blutbefund. Rote Blutkörperchen 7 500 000, weiße Blutkörperchen 6500, Hämoglobingehalt 76%. Differentialzählung: polynucleäre Leukocyten 72%, Lymphocyten 25%, Eosinophile 2,5%, Übergangsformen 0,5%. Keine pathologischen Zellen.

Tuberkulinreaktionen. Pirquet: (Tuberkulin rein, 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000), Montoux: (1 : 5000), Moro: 50% 5 Minuten eingerieben, glatt negativ, Wassermann negativ.

Körpergewicht 57 kg. Temperatur normal.

Zwecks mikroskopischer Untersuchung und Tierimpfung wurden ein Hautstück aus der Nackengegend und die linke Cubitaldrüse excidiert, davon ein Teil eingebettet, der zweite Teil auf 6 Meerschweinchen verimpft (3 subcutan, 3 intraperitoneal). Von diesen Tieren starben 4 im Laufe der ersten 5 Wochen, 2 leben. Die Sektion der Meerschweinchen ergab mikroskopisch und makroskopisch normale Verhältnisse. Für den Tod keine Anhaltspunkte.

Die histologische Untersuchung der uns sehr zahlreich zur Verfügung stehenden Präparate ergab folgendes (s. Abb.): An der Epidermis sind ausgesprochene Veränderungen nicht wahrnehmbar, außer daß die Hornschicht an einzelnen Stellen leicht verdickt, an den andern abgehoben erscheint. Die Anhangsgebilde der Haut, Haarbälge, Talgdrüsen und Schweißdrüsen sind zwar unverändert, aber in den erkrankten Partien doch spärlicher vertreten. Pathologische Veränderungen finden sich vorwiegend in der Cutis, viel weniger in der Subcutis. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen zahlreiche, scharf begrenzte, meist rundliche, manchmal ovale oder strangförmige Herde verschiedener Größe auf. Den Hauptbestandteil dieser durch Zellanhäufung entstandenen Herde bilden zunächst Zellen von epitheloidem Charakter. Manche dieser Konglomerate sind fast oder ganz frei von lymphocytären Elementen, in andern sind diese mehr oder weniger reichlich vorhanden. In den einzelnen Herden finden sich sehr zahlreiche Riesenzellen, die sich durch die Randständigkeit ihrer Kerne als Langhanssche Riesenzellen charakterisieren und teilweise durch eine besondere Größe und Massenhaftigkeit ihrer Kerne auszeichnen. Es kommen aber auch Riesenzellen vor, bei denen die Kerne diffus über die Zellen verteilt sind. Plasmazellen sind ganz spärlich, die Mastzellen sind nicht vermehrt. Um diese Herde herum finden sich kernreiche Bindegewebsfasern, bald festgefügt, kapselartig, bald von normaler Dichte und Beschaffenheit. Die Subcutis beteiligt sich, wenn auch weniger umfangreich, so doch in hervorragendem Grade am Prozesse. Es geschieht dies einmal in Gestalt verschiedentlich geformter Fortsätze, welche von den cutanen Herden ausgehen. Andererseits finden sich auch Entzündungsherde, welche zu den ersteren keine Beziehungen zeigen, vielmehr völlig isoliert erscheinen. Was die Beteiligung der Gefäße anbelangt, so findet man sie, wo sie erkennbar sind, in allen Erkrankungsherden von einem nicht immer gleichmäßig um das Lumen angeordneten Entzündungsprozeß umgeben. Das Endothel ist gequollen. Hier und da fällt an kleineren und kleinsten Gefäßchen eine leichte Verdickung des bindegewebigen Anteils der Gefäßwand auf. Schon schwache Vergrößerung zeigt, daß die Anordnung des Elastinnetzes in der Umgebung der Sarkoidherde eine Veränderung erlitt. In der nächsten Nähe der krankhaften Partien erschienen die elastischen Fasern zusammengedrängt, während weiter entfernt sich Stellen vorfanden, die auffallend arm an elastischem Gewebe waren. Auch in den Septen zwischen einzelnen Sarkoidherden lagen die elastischen Fasern zum Teil dicht beisammen; in ihnen selbst aber konnten nur ganz vereinzelte



Faserelemente nachgewiesen werden. In Riesenzellen trafen wir sie im Gegensatz zu Winkler nicht.

In den Septen und am freien Rande der Infiltrate bemerkten wir bei der Untersuchung mit Ölimmersion in Degeneration begriffene elastische Fasern, hauptsächliche klumpige, homogene Gebilde und vereinzelt krümelige, wie Detritus aussehende Massen. Auch in der Färbbarkeit zeigten sich Unterschiede, indem die elastischen Fasern den Farbstoff zum Teil sehr gut aufgenommen hatten, zum Teil dagegen auffallend blaß erschienen. In den übrigen Partien der Haut waren die elastischen Fasern gut erhalten, gleichmäßig verteilt und an Zahl nicht vermindert. Verkalkung, wie sie von Bruhns und Alexander bei Lupus pernio beschrieben wurde, fanden wir nirgends.

Bezüglich der Drüsenerkrankung konnten wir bestätigen, daß die Veränderungen mit den in der Hand beschriebenen Alterationen auffallende Ähnlichkeit aufweisen, wie das schon Darier, Boeck u. a. betonten. Riesenzellen fanden sich weniger zahlreich vor. Tuberkelbacillen wurden in keinem der darauf untersuchten Schnitte gefunden.

Beobachtung während des Spitalaufenthaltes. Während der ersten 3—4 Wochen fühlte sich Pat. ziemlich wohl. Kein Husten, kein Fieber, kein Nachtschweiß. Die eingeleitete subcutane Arsenbehandlung mußte wegen Darmstörungen nach 10 Tagen abgebrochen werden. Am 27. Februar traten plötzlich hohe Abendtemperaturen (über 39) auf, die 5 Tage andauerten. Rasselgeräusche über der ganzen Lunge wahrnehmbar, perkutorischer Befund normal, Auswurf nicht vermehrt, zähe, schleimig; mikroskopischer Befund wie früher. Im Urin massenhaft gekörnte und hyaline Zylinder, Albumen etwas vermehrt, mikroskopischer Befund des Urins wie oben. Urinmenge zwischen 1500—2000. Diazo- und Indicanprobe negativ. Zucker frei. Subjektive Beschwerden: Außer Kopfschmerzen keine. 5. III. Temperatur normal. Rasselgeräusche nur über dem linken Unterlappen. Urinbefund wie bei Spitaleintritt. Am 29. III. wird Pat. auf eigenen dringenden Wunsch entlassen und entzieht sich unserer weiteren Beobachtung und Behandlung.

Diagnose. Wir haben es in unserem Falle zweifellos mit einer außergewöhnlich generalisierten Form des Boeckschen Miliarlupoids mit gleichzeitiger Beteiligung der Lungen, Leber, Milz, Nieren und Lymphdrüsen zu tun. Bei der ersten Untersuchung lag, da das Bild durch die vorausgehende Behandlung beeinflußt worden war, wohl der Gedanke an einen Lichen ruber oder (auch wegen der starken Ausdehnung des Exanthems) an eine Erythrodermie näher. Aber schon damals erschien es doch unzulässig, die Affektion bei einer der bekannten Arten des Lichen ruber oder der Erythrodermie einzureihen. Als Beispiel dafür, daß Sarkoide einen Lichen planus imitieren können, erinnern wir an eine Beobachtung von Hallopeau und Eck (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 33). Dabei fanden sich auch Gruppen von flachen Papeln vor, wie in dem ersten Fall von Boeck, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit Lichen planus-Efflorescenzen darboten (Boeck, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1905, S. 76). Lues und Lepra kamen kaum in Betracht. Gegen Lues sprachen die negative Anamnese und der negative Wassermann. Auch der normale Nervenstatus machte Lepra unwahrscheinlich. Von den vielen atypischen Formen des Lichen ruber konnten natürlich alle mit Sicherheit durch unsern histologischen



Befund ausgeschlossen werden. Lichen ruber und dessen Varietäten sowie die andern klinisch-differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Exantheme (die verschiedenen Formen von Erythrodermien, Lues, Lepra usw.) brauchen daher nicht weiter erörtert zu werden, nachdem die anatomisch-histologische Untersuchung in unzweideutiger Weise ihre Unwahrscheinlichkeit ergeben hat. Die Beziehungen zur Tuberkulose werden unten besprochen werden.

Die von uns beschriebene Dermatose zeigte sowohl klinisch wie histologisch vollständige Übereinstimmung mit den Postulaten Boecks. Die symmetrische Verteilung der Eruption am ganzen Körper, die Zusammensetzung derselben aus bräunlich-gelben, wenig erhabenen Flecken, gleich wie das Auftreten der cutanen, konfluierenden, die Hautoberfläche um einige Millimeter überragenden, braunroten Infiltrate und Knötchen, die deutlich nachweisbare Einstreuung stecknadelkopf- bis hirsekorngroßer, bei Glasdruck gelblich bis braungelblich durchscheinender Fleckchen und schließlich das typische histologische Bild ließen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß es sich hier um eine jener Formen des benignen Miliarlupoids handelt, welche als eine Kombination der 2. und 3. Form Boecks, der kleinknotigen und diffus infiltrierenden Art, anzusprechen ist. Auch lassen sich in unserem Fall die von Boeck geschilderten charakteristischen Stadien des Miliarlupoids deutlich erkennen (Nacken, Bauch, Integumentum penis) — Stadium der Turgescenz; die bräunliche bis graugelbe mit Abschilferung der Haut einhergehende Verfärbung der Efflorescenzen (Gesicht, Brust, Rücken und Extremitäten) — Stadium der Pigmentation (in diesem Stadium, meint Boeck, kann diese Krankheit mit keiner andern verwechselt werden); schließlich die zahlreichen erweiterten, fein geschlängelten Hautgefäßchen im Gesicht — teleangiektatisches Stadium.

Auch die intensiv livid-bläulich bis blau-violett verfärbten Partien am Kinn, an Hand- und Fußdorsa, die stark an Lupus pernio erinnerten, könnten wohl als teleangiektatisches Stadium angedeutet werden. Auch andersartige Rückbildungserscheinungen, wie geringes Eingesunkensein der Efflorescenzen, Fältelung und Atrophie der Haut, das Vorhandensein von feinen, oberflächlichen Narben, die feinschuppige Exfoliation in Form dünner Lamellen, das Schütterwerden der Haare an der Pars capillata, in der Genital- und Axillargegend, das gänzliche Fehlen der Behaarung am Rumpf und Extremitäten waren bei unserer Beobachtung unverkennbar.

Die Affektion bot also im ganzen die als charakteristisch beschriebenen Merkmale; nur das Exanthem am behaarten Kopf könnte zu Zweifel Anlaß geben. Das Vorkommen der Miliarlupoide an der Pars capillata ist bekannt: Fall Gotheil (Boeck, Arch. f. Dermatol. u.



Syphilis **73**. 1905; Fall 2, Boeck, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 1916). Wir haben in unserem Fall weder Plaques noch Knötchen oder Atrophie der Haut am behaarten Kopf konstatieren können. Das einzige, was sich gegen die gewöhnliche Seborrhoea sicca verwerten ließ, ist das fast vollständige Fehlen des Juckreizes und das gleichzeitige Auftreten mit dem Exanthem am übrigen Körper. Es könnten aber auch das Schütterwerden der Haare und die Pityriasis capitis, wie bei Allgemeinerkrankungen — als eine solche fassen wir ja das Miliarlupoid Boeck auf (s. u.) — auf das gleiche Leiden indirekt zurückgeführt und als die Wirkung einer Intoxikation betrachtet werden.

Was die Schleimhäute angeht, so konnten wir im Naseninnern weder makroskopisch noch mikroskopisch etwas Abnormes finden. Übrigens ist es für die Nasenschleimhaut noch wohl sehr fraglich, ob die in einzelnen Publikationen (Boeck, Opificius) konstatierte Erkrankung derselben mit der ursprünglichen Hauterkrankung in irgendeinem kausalen Zusammenhang stand (Urban, Lewandowsky). Kreibich und Klaus lehnen für ihren Fall jede diesbezügliche Entscheidung ab. Hingegen ist die abnorme Trockenheit der Mundschleimhaut bei unserem Pat. als Folge der erheblichen Erkrankung der Speicheldrüsen hervorzuheben, da die pathologisch veränderten Speicheldrüsen offenbar nicht mehr imstande waren, genügend Speichel zu produzieren.

Zu dem histologischen Bau sei noch bemerkt, daß er bei unserer Beobachtung, wie meist, ungemein charakteristisch ist. Es handelt sich hauptsächlich um das Vorkommen großer abgekapselter Verbände epitheloider Zellen, die oftmals förmlich alveolare Anordnung erkennen lassen, und sehr zahlreicher Riesenzellen in der Haut, etwas spärlicher im Drüsengewebe, um Mangel an Rundzelleninfiltration und Fehlen der Nekrose. Das histologische Bild ist so typisch, daß beim ersten „Blick ins Mikroskop", wie sich Boeck ausdrückt, die Diagnose gestellt werden kann. Lewandowsky, der die Spezifität der histologischen Bilder bei Miliarlupoid, wie das Boeck angenommen hat, bestreitet, gibt auch zu, daß der histologische Gesamteindruck doch für oder gegen Sarkoid entscheiden kann (Tuberkulose der Haut, S. 208). Eine besondere Beteiligung der Hautnerven in Form von entzündlichen Veränderungen um die Nerven herum, wie es Winkler (Arch. f. Dermatol. **77**, S. 14. 1905) und Urban (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**, S. 183. 1910) hervorheben, haben wir nicht feststellen können.

Übrig blieb noch für die ätiologische Bewertung das Tierexperiment. Doch auch dieses — wie es ja meistens die früheren Erfahrungen bei dieser Krankheit gezeigt haben — versagte, indem die geimpften Meerschweinchen keinerlei krankhafte Veränderungen darboten. Auch wäre noch der negative Ausfall der diagnostischen Tuberkulinreaktionen zu



notieren. Von diagnostischen, subcutanen Tuberkulininjektionen wurde mit Rücksicht auf den Lungenbefund Abstand genommen.

In pathogenetischer Hinsicht interessiert der klinische Befund, den wir in unserer Beobachtung an den innern Organen erheben konnten. Über gleichzeitige Beteiligung anderer Organe wurde schon früher in der Literatur berichtet. Wir erinnern an die Fälle mit Drüsenschwellungen, an die Fälle mit Milzschwellung (Terebinsky, Jadassohn), an die Blochschen Fälle mit Beteiligung der Iris, an Jadassohns Fall mit Netzhauttuberkel, an den Fall Pelegati mit Hodenschwellung. Auch alle Bronchitiden bei den Beobachtungen Boecks, besonders Fall 13, müssen wohl hierher gerechnet werden. Aber eine derartige mächtige Beteiligung von Lungen, Milz, Leber, Nieren und Lymphdrüsen, wie wir in unserem Fall feststellen, ist, soweit wir in der Literatur gesehen haben, nur von Kuznitzky und Bittorf beschrieben worden. Außer dem Blutbefund (Leukopenie, Eosinophilie) stimmt unsere Beobachtung vollständig mit derjenigen von Kuznitzky und Bittorf überein. Nur waren die Veränderungen der Lunge und Lymphdrüsen bei unserem Pat. viel hochgradiger als im Fall der erwähnten Autoren. Ein solches klinisches Bild erinnert natürlich auch an gewisse Formen der Leukämien und Pseudoleukämien; besonderes deutete der Milzbefund und die allgemeinen Lymphdrüsenschwellungen darauf hin. Und in der Tat dachte Bittorf zuerst an diese Krankheit, um so mehr, als er in dieser Annahme durch den Blutbefund gestützt wurde. Aber aus klinischen und histologischen Gründen, besonders aber mit Rücksicht auf den Blutstatus muß die Wahrscheinlichkeit einer pseudoleukämischen Erkrankung negiert werden (auch der normale Hilusschatten im Röntgenbilde würde dagegen sprechen). Boeck selbst hat zuerst die Möglichkeit einer Verwandtschaft dieser Krankheit mit Pseudoleukämie ebenfalls erwogen, eine Auffassung, die er doch, als er neue Fälle zu sehen bekam, schon in seiner nächsten Mitteilung im Beitrag zur „Festschrift Kaposi" aufgegeben hat. Aus den gleichen Gründen können wir auch andere differentialdiagnostisch in Betracht kommende und zu Metastasen führende Krankheiten (Carcinome, Sarkome) fast mit Sicherheit ablehnen. „Es fällt nicht nur der (nachweisbare) Primärtumor und die Kachexie", schreibt Bittorf, „sondern auch die Metastasierung führt hier nirgends zu größeren Knoten, z. B. in der Leber, Lunge".

Viel schwieriger ist die Diskussion der Frage, ob in unserem Fall (wie auch bei Kuznitzky-Bittorf) nicht eine tuberkulöse Affektion der innern Organe vorliegen könnte, und ob das Exanthem mit dieser Erkrankung nicht in irgendeinem kausalen Zusammenhang stehe. Der histologische Befund hätte die Annahme einer tuberkulösen Erkrankung der innern Organe nicht unmöglich gemacht, da wir wissen,



wie sehr mannigfaltig und inkonstant die Histologie der Tuberkulose sein kann. Den Gedanken an eine Tuberkulose vor allem legt uns der Lungenbefund auf, welcher eine andere Affektion als Tuberkulose fast unmöglich macht. Es wäre deshalb sehr wichtig zu entscheiden, ob in unserem Falle eine Tuberkulose vorhanden ist oder nicht. Für Tuberkulose (speziell der innern Organe) sprechen die erbliche Belastung mit Tuberkulose (anamnestische Angaben), die allgemeine Körperschwäche und Gewichtsabnahme, teilweise der physikalische Befund der Lunge und die Veränderungen derselben im Röntgenbilde, der plötzlich auftretende Schub, welcher von ziemlich hohen Temperaturen und über der ganzen Lunge physikalisch wahrnehmbaren Herden begleitet wurde. Dagegen konnten jedoch das Ausbleiben der Tuberkulinreaktionen, die normalen Temperaturen (mit Ausnahme des Schubes), der spärliche, schleimige Auswurf und die Abwesenheit der Tuberkelbacillen darin, das Fehlen der Nachtschweiße, der Mangel an Erweichung der Lymphdrüsen, die physikalisch sehr geringe Wahrnehmbarkeit der Lungenveränderungen, im Vergleich zum Röntgenbefunde, verwertet werden. Kurz, es fehlen eben fast alle wichtigsten Symptome, die bei einer so ausgedehnten Tuberkulose zu erwarten wären. Gewiß ist kein einziger dieser Gegengründe, für sich genommen, genügend, die Diagnose Tuberkulose auszuschließen; aber alle zusammen haben doch genügend Gewicht, um diese zunäshst wahrscheinliche Annahme stark ins Schwanken zu bringen. Die Wahrscheinlichkeit einer nicht tuberkulösen Affektion der innern Organe bei dem Miliarlupoid erhöhen die interessanten Befunde, die von Kuznitzky mitgeteilt wurden. So haben in der Breslauer Klinik die Untersuchungen an 7 Fällen mit Miliarlupoid folgendes ergeben: Lungenerscheinungen — die eigentümlichen marmorierten Schatten — verschiedenen Grades wiesen sämtliche untersuchten Fälle auf; bei 4 von ihnen fand sich eine Milzschwellung, bei einem (dem oben erwähnten) auch Nierenbeteiligung. Über ähnliche Veränderungen an der Lunge (in 3 Fällen) wurde nachher auch von Jadassohn berichtet. (Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1910, Nr. 14.) Auffallend ist dabei, daß bei allen diesen Fällen durch die physikalischen Methoden sehr wenig (bei Kuznitzky) oder gar nichts (bei Kuznitzky und Jadassohn) nachweisbar war, und daß kein Fall lokal oder allgemein auf diagnostische, zum Teil hohe Tuberkulindosen (einige Fälle von Kuznitzky wurden mit 10 mg Alttuberkulin geprüft) reagierte. Es ist bekannt, daß bei manchen Menschen mit gutartiger Tuberkulose schon durch 1 Millionstel mg Tuberkulin bei intracutaner Injektion deutlich sichtbare Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut ausgelöst werden können (Lewandowsky, Tuberkulose-Immunität der Tuberkulide, Arch. f. Dermatol u. Syphilis 1916, S. 1). Aus den vorstehenden Erörterungen und Analogien läßt sich, wenn nicht



mit unbedingter Sicherheit, so doch mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Veränderungen an den inneren Organen (auch Lunge) nicht auf echte Tuberkulose, sondern auf Einlagerungen entsprechender pathologischer Herde wie in der Haut, zurückzuführen sei. Dazu berechtigen uns die vergleichenden histologischen Bilder der Haut und der exstirpierten Lymphdrüse, die sich prinzipiell in nichts voneinander unterscheiden lassen. Immerhin ist eine gewisse Vorsicht am Platz, und wir möchten selbstverständlich unsere Ansicht in bezug auf die Identität der Veränderungen der innern Organe mit denen der Haut nicht verallgemeinern, sondern auch die Möglichkeit einer gleichzeitigen tuberkulösen Infektion hauptsächlich der Lunge, für einen Teil der Fälle zugeben, z. B. Fall 13 Boeck und Fall Stümpke. Scheint nun die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges des Exanthems mit der Erkrankung der innern Organe plausibel zu sein, so wäre noch zu beantworten, welche von beiden Erkrankungen als primäre anzusehen sei. Eine solche Frage könnte (wie auch Kuznitzky glaubt) nur durch den Sektionsbefund gelöst werden. Jedoch schon die Beteiligung der Gefäße in diesem Krankheitsprozesse macht die primäre Erkrankung der innern Organe am wahrscheinlichsten. Ein Zusammenhang der Infiltrate mit den Gefäßen ist meist im mikroskopischen Bilde ganz deutlich. Und die strangförmige Anordnung läßt darauf schließen, daß sie dem Verlauf von Blutgefäßen folgen (Lewandowsky). Speziell in unserem Fall würden die anamnestischen Angaben auf die primäre Erkrankung der innern Organe hinweisen: die Lungenbeschwerden sind bei ihm etwa 2 Jahre vor dem Exanthem aufgetreten.

Zum Schluß möchten wir noch etwas näher auf die Beziehung der Boeckschen Hautkrankheit zur Tuberkulose eingehen. Den strikten Beweis dafür zu erbringen, daß wir es dabei mit einer echten Hauttuberkulose zu tun haben, ist bisher noch in keiner Weise gelungen. Das positive Impfergebnis von Kyrle (Arch. 1910, S. 375 und XI. Wien. Dermatol. Kongr., Arch. 1914, S. 119) hält Zieler für nicht ganz eindeutig (Stallinfektion!). Das positive Tierexperiment Volk stammt von einem Fall Sarkoid, Typus Darier - Roussy (Wien. klin. Wochenschrift 1914, Nr. 36). Auch die interessante Mitteilung Kyrles (Verhandl. d. Wien. Dermatol. Ges., Arch. 125, 604. 1918), daß ihm gelungen sei, bei einem Fall von großknotiger und diffus infiltrierender Form des Boeck-Sarkoids säurefeste Bacillen im Schnitt nachzuweisen, spricht nur für tinktorielle und morphologische Eigenschaften des Erregers, aber nicht für seine Natur. Schon früher war es Boeck und Opificius gelungen, in der Nasenschleimhaut bei Miliarlupoid säurefeste Bacillen nachzuweisen. Von anderen Autoren, welche zu der Auffassung einer tuberkulösen Ätiologie neigen, erwähnen wir Kreibich, Kraus und Opificius. Allerdings steht ihnen der positive Ausfall



der Tuberkulinreaktionen bei ihren Fällen als Beweismittel zur Seite. Aber den wenigen positiven Tuberkulinreaktionen steht andererseits eine größere Anzahl von Fällen gegenüber, die sich gegen Tuberkulin in jeder Anwendungsart vollkommen refraktär verhalten. Diese letzte Eigentümlichkeit der Boeckschen Krankheit erweckt doch immer wieder den Verdacht, ob da nicht ein anderer Erreger als der Tuberkelbacillus — vielleicht auch ein säurefester Bacillus! — ätiologisch in Frage kommt. Denn so lange die tuberkulöse Natur der Krankheit experimentell und kulturell nicht mit Sicherheit erbracht worden ist, kommt einstweilen einer positiven Reaktion doch noch größere Beweiskraft zu. Nun hat Jadassohn die Reaktionslosigkeit gegenüber Tuberkulin gerade für die Möglichkeit der tuberkulösen Ätiologie verwertet, indem er zuerst diese Erscheinung durch die eigentümliche Struktur (das Fehlen der diffusen Entzündung des Gewebes) zu erklären versuchte und später mit aller Vorsicht die Hypothese einer „spezifischen Anergie" des Körpers aufgestellt hat. (Tuberkulide, Sonderabdruck S. 14 und lokale Reaktionen bei Moroscher Salbe (Arch. f. Dermatol. u Syphilis **113**, 489. 1912). Eine solche Hypothese läßt sich aber weder beweisen noch ablehnen, solange wir die Umstände des Zustandekommens dieser Anergie nicht näher kennen. Dieses refraktäre Verhalten gegenüber Tuberkulin könnte bei der Annahme eines unbekannten Erregers (ganz unabhängig davon, ob er dem Bacillus Koch nahe steht oder nicht) ebensowohl als Folge eines Komplementverbrauches aufgefaßt werden, eine Meinung, die Prof. Naegeli in seinen Vorlesungen vertritt, um das Versagen der Tuberkulinreaktion bei Lupus postexanthematicus und bei Tuberkulösen während und nach Masern zu erklären. Er stellt sich dabei den Vorgang so vor, daß das im menschlichen Organismus vorhandene Komplement bei der Bindung zwischen dem Masernamboceptor, der offenbar mächtiger ist als der Tuberkuloseamboceptor, und den Masernantikörpern aufgebraucht werde, und daher eine Reaktion zwischen Tuberkuloseantigen und Tuberkuloseantikörpern vorübergehend nicht mehr zustande komme. In Analogie dazu würden Sarkoidantigen und Sarkoidantikörper bei ihrer Bindung das Komplement verbrauchen, sodaß bei gleichzeitig mit Tuberkulose Behafteten trotz der Anwesenheit von Tuberkulose-Antikörpern das zu diagnostischen Zwecken einverleibte Antigen (Tuberkulin) sich mit diesen Tuberkulose-Antikörpern nicht binden kann. Aus diesem Grunde haben vielleicht auch die von Kuznitzky u. a. verabreichten hohen Dosen (7—10 mg) keine Reaktion ausgelöst.

Versuche mit Zusatz von Komplement bei geeigneten Fällen haben bei uns bis dahin keine eindeutigen Resultate ergeben, obschon die Reaktionen positiv ausfielen, weil Komplement (Meerschweinchenserum) allein auch schon eine Lokalreaktion auslöste. Als Beispiel für die



Haltbarkeit dieser Ansicht könnten wir einen interessanten Fall von Jadassohn anführen, den wir in Kürze wiedergeben, obwohl ihm der Autor vorläufig mit dem gleichen Recht eine andere Interpretation gibt.

22jähriger Mann. Als Kind Drüsentuberkulose am Hals, gut ausgeheilt. Vor einigen Jahren Tuberkel der Retina. Damals Pirquet sehr stark positiv. Unter Tuberkulininjektionen hämorrhagische Reaktion der Netzhaut. Heilung des Tuberkels. Lungen immer frei. Jetzt sarkoidartige Herde im Gesicht und am harten Gaumen. Die histologische Untersuchung ergibt einen auffallend sarkoidartigen Bau an einzelnen Stellen. Jetzt Pirquet negativ, Mantoux 1 : 5000 negativ. (Schweiz. Dermatol. Ver., Bern 1907.)

Diesen Fall würden wir demnach so erklären, daß durch das Hinzutreten einer andersartigen allgemeinen Affektion (wie wir die Boecksche Krankheit auffassen) zur Organtuberkulose (in diesem Fall klinisch geheilter) das Komplement, welches der normale Organismus besitzt, so in Anspruch genommen wird, daß kein oder zu wenig freies Komplement zur Verfügung steht. Da würde sich also der gleiche Prozeß abspielen wie bei Masern, mit dem Unterschied, daß bei Masern das Versagen der Tuberkulinreaktion nur eine vorübergehende, bei dem Miliarlupoid dagegen eine mehr stationäre Erscheinung darstellt, entsprechend dem akuten Charakter der ersteren, und dem chronischen Verlauf der letzteren Affektion. So würde sich auch der negative Ausfall der Tuberkulinreaktion bei den andern Fällen von Boeckscher Krankheit und Lupus pernio (nach Boeck, Zieler, Jadassohn u. a. werden ja Lupus pernio und Miliarlupoid als eine und dieselbe Krankheit angesehen) mit gleichzeitig bestehender Organtuberkulose erklären lassen.

Nun werden auch noch andere Argumente zugunsten der tuberkulösen Natur angeführt, und zwar vor allem die häufige Kombination des Boeckschen Lupoids mit Tuberkulose innerer Organe. Aber auch dieses Moment spricht noch nicht mit absoluter Sicherheit gegen die Selbständigkeit der Boeckschen Krankheit; denn erstens kommen die Sarkoide meistens bei Erwachsenen vor, die nach der Statistik von Naegeli und Burkhardt fast alle tuberkulöse Herde (aktive oder klinisch ausgeheilte) in sich tragen. Zweitens lehrt die Erfahrung — worauf Jadassohn schon längst hingewiesen hat —, daß gerade Lungentuberkulöse wenig Neigung haben, Tuberkulide zu bekommen. Ein viel wichtigerer Anhaltspunkt für die tuberkulöse Natur des Miliarlupoids wäre eine Kombination mit anderen sicher anerkannten tuberkulösen Hautaffektionen. Die Angaben in der Literatur über das gleichzeitige Vorkommen von Erythema induratum Bazin sind nicht eindeutig und beruhen nach Boeck auf „zufälligen und vorübergehenden klinischen Ähnlichkeiten oder teilweise aneinander naheliegenden mikroskopischen Bildern", (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 736). Und Boeck warnt mit Recht die Fachgenossen, welche das Miliarlupoid mit dem Erythema induratum identifizieren, wie auch die-

jenigen Autoren, die in der Boeckschen Krankheit einen Symptomenkomplex (was namentlich von französischen Autoren verfochten wird) mit verschiedener Ätiologie sehen wollen. Auch Boeck selbst faßt diese Krankheit nicht als echte, gewöhnliche Tuberkulose oder als Tuberkulid auf wie Darier u. a., sondern spricht vorsichtig und zurückhaltend von einer „ganz besonderen“ oder „milderen Varietät der Tuberkulose“. Wir finden bei ihm ein paar Sätze, die besonders klar das Wesen dieser Krankheit beleuchten: „Das hier in Rede stehende Krankheitsbild trägt, wenn man es in seinen verschiedenen Formen gelernt hat, durchgehend einen so charakteristischen, man könnte sagen, einen so spezifischen Stempel, daß auch der Krankheitserreger immer nur ein und derselbe sein kann“, und weiter in dem gleichen Artikel: „Bei einer solchen Fülle von klinischem, histologischem und experimentellem Material, wie es von vielen Seiten zusammengebracht worden ist, wird wohl die Eigentümlichkeit, Selbständigkeit und Eigenart dieser Erkrankung den Meisten klar geworden sein“.

Soga Darier, der die Sarkoide als Tuberkulide auffaßt, weil die Struktur der Infiltrate absolut an tuberkulöses Gewebe erinnert, glaubt auch, „daß das Wort Tuberkulose nicht angewendet werden sollte; denn eine solche Tuberkulose, die so große, mächtige Läsionenhervorbringt, welche rückgängig werden, bis sie ganz flach sind, ja vollständig verschwinden, um durch andere anderswo auftretende remplaciert zu werden, alles ohne jemals zu ulcerieren, kennen wir nicht“ (Darier, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1910, S. 592). Und auch diejenigen Autoren, welche zu der Auffassung einer echten tuberkulösen Ätiologie neigen (Urban, Kreibich und Kraus u. a.) sind auch gezwungen anzunehmen, daß es zwei verschiedene Formen der Boeckschen Krankheit gibt, die sich durch ihre Zugehörigkeit oder Nichtzugehörigkeit zur Tuberkulose charakterisieren und demnach getrennt werden sollen.

Kehren wir nach dieser Digression auf die Frage der Beziehung der Boeckschen Krankheit zur Tuberkulose zu unserer Beobachtung zurück, so müssen wir schließen, daß unser Fall eher eine Stütze für diejenige Hypothese darstellt, die besagt, daß ein kausaler Zusammenhang des Boeckschen Miliarlupoids mit Tuberkulose wahrscheinlich nicht bestehe, und daß diese Krankheit durch einen bisher noch unbekannten Erreger erzeugt werde. Sogar die Möglichkeit einer Kombination mit Tuberkulose der innern Organe, die wir auch in unserm Fall nicht mit absoluter Sicherheit ablehnen können, schließt, wie aus dem oben Besagten folgt, die Selbständigkeit der Boeckschen Krankheit nicht aus. Wir sind indes geneigt, uns mit Rücksicht auf die Erhebungen bei diesem Falle der Auffassung Kuznitzkys anzuschließen, wonach das Boecksche Miliarlupoid „eine neuartige Allgemeinerkrankung nicht tuberkulöser Art mit einer Vorliebe für die Lokalisa-

tion an der Haut darstellt", und durch einen bisher noch unbekannten Erreger hervorgerufen wird, der möglicherweise dem Bacillus Koch nahesteht, und wir betonen, daß speziell auch die an den Drüsen und innern Organen wahrgenommenen Veränderungen in ähnlicher Weise vom Bilde der Tuberkulose abwichen wie die Hautläsionen. Ob wir die Krankheit zu den infektiösen Granulomen rechnen müssen (wie Zieler, Kuznitzky-Bittorf u. a. annehmen), wollen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Nachtrag.

Die in letzter Zeit erschienenen Arbeiten von Kyrle, Gans und Altmann konnten, da der Verfasser der vorliegenden Mitteilung nach Amerika verreist ist, nicht mehr berücksichtigt werden.

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. I.

Epidermolysis bullosa hereditaria (Bullosis mechanica simplex).

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Breslauer Universitäts-Hautklinik [Direktor: Geheimrat Jadassohn].)

(Eingegangen am 18. September 1921.)

Seit den bedeutungsvollen Veröffentlichungen von Gossage und Hammer hat sich die Überzeugung Bahn gebrochen, daß es sich bei der Epidermolysis bullosa ätiologisch um eine einfach dominante Erbkrankheit handelt. Sie ist seither ein besonders beliebtes Paradigma dieses Vererbungsmodus. Eindeutiges Zahlenmaterial liegt darüber aber keineswegs vor. Die Zahlen, die Gossage und Hammer angeben, differieren erheblich; beide Autoren sind in gewissen Grenzen zu entgegengesetzten Resultaten gekommen. In der Auszählung von Gossage lassen sich eine ganze Reihe kleinerer Versehen nachweisen, die Auszählung Hammers kann gar nicht nachgeprüft werden, da sein Material nicht in extenso veröffentlicht ist. Beide Verfasser haben Fälle, welche ganz verschiedenen Formen des Leidens angehören, unterschiedslos addiert, was sich, worauf ich gleich zurückkommen werde, unterdessen als ein entschiedener Fehler herausgestellt hat. Die mathematisch-statistische Bearbeitung der Vererbung bei der Epidermolysis bullosa liegt also noch völlig im argen.

Eine andere Bearbeitung aber als die mathematisch-statistische kann, wie die moderne Vererbungslehre klargestellt hat, nicht zu brauchbaren Resultaten führen. Freilich stößt eine exakte statistische Behandlung der menschlichen Vererbungsprobleme auf große Schwierigkeiten, die den Wert ihrer Resultate beeinträchtigen können; das ist schon oft von den verschiedensten Autoren dargelegt worden. Es bleibt aber trotzdem die erste Aufgabe der menschlichen Vererbungspathologie, die Erblichkeitsverhältnisse der idiotypischen Krankheiten so weit statistisch zu bearbeiten, wie es das uns über die betreffenden Krankheiten vorliegende Beobachtungsmaterial irgend gestattet.

1. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden.

Wenn man die kranken und die gesunden Kinder kranker Individuen auszählt, so ist bei einfach dominanter Vererbung zu erwarten,



daß das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden sich wie 1 : 1 verhält. Die theoretische Begründung dieser Tatsache kann ich hier nicht geben (vgl. meine „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie“). Gossage hat nun im Jahre 1908 die 27 größten Epidermolysis-Familien daraufhin bearbeitet und ein Verhältnis von 209 Kranken zu 180 Gesunden erhalten; diese Zahlen wären für die Auffassung als einfache Dominanz sehr günstig, denn ein mäßiges Überwiegen der Kranken muß überall, wo es sich um Literaturmaterial handelt, erwartet werden, weil die in der Literatur niedergelegten und zur vererbungsstatistischen Bearbeitung herangezogenen Fälle unbewußt nach Krankheitshäufigkeit in den einzelnen Familien ausgelesen sind [„literarisch-kasuistische Auslese“[1])]. Die Zusammenzählung, die Hammer und Adrian in dem gleichen Jahre wie Gossage vorgenommen haben, ergab aber nur 135 Kranke zu 147 Gesunden. Hier waren also umgekehrt weniger Kranke vorhanden, was bei regelmäßiger Dominanz schwerer zu erklären wäre. Auf wieviel Familien sich die Zählung von Hammer und Adrian erstreckt, ist infolge eines Druckfehlers in der Hammerschen Arbeit nicht zu eruieren.

Im Gegensatz zu Hammer hat Gossage die einzelnen Literaturfälle, die er in die Zählung einbezogen hat, gesondert angegeben. Eine Nachprüfung der Zahlen von Gossage ist also möglich. Wenn wir Kleinigkeiten übergehen (z. B. sind die Fälle von Köbner und Joseph, die identisch sind, zweimal mit verschiedenen Zahlen angeführt), fällt vor allen Dingen auf, daß sich unter den verwendeten Fällen eine ganze Anzahl solcher befinden, die in typischer Weise der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa oder, wie man unpräjudizierlicher sagen könnte, der Bullosis mechanica angehören. Da man damals die scharfe Unterscheidung zwischen einfacher und dystrophischer Form noch nicht machte, ist anzunehmen, daß auch Hammer-Adrian dystrophische Fälle mitgezählt haben. Dies hat sich aber unterdessen als ein Fehler erwiesen. Wir wissen heute, daß die dystrophischen Fälle sich in ihrer Erblichkeit sicher anders verhalten als die einfachen. Nur relativ selten ist die dystrophische Epidermolyse dominant, und auch dann scheint die Dominanz meist sehr unvollständig zu sein. Ein wesentlicher Teil der Dystrophicafälle ist höchstwahrscheinlich rezessiv (Häufung unter Geschwistern, Häufung elterlicher Blutsverwandtschaft), bei einem nicht unbeträchtlichen weiteren Teil scheint komplizierte Vererbung vorzuliegen. Es ist deshalb unbedingt nötig, daß die dystrophischen Fälle bei vererbungsstatistischen Untersuchungen von den einfachen Fällen geschieden werden.

[1]) Allerdings wird die Bedeutung der literarisch-kasuistischen Auslese um so geringer, je seltener und auffallender das betreffende Leiden ist.



Dies ist nicht immer leicht. Gerade hierin zeigt sich eben, daß die Forschung nach der Vererbung menschlicher Krankheiten nicht lediglich eine statistische Aufgabe darstellt, sondern daß sie mit einer möglichst gründlichen klinischen und allgemein-pathologischen Durchdringung des Gegenstandes Hand in Hand gehen muß, daß die vererbungspathologische Forschung also nicht Aufgabe der Statistiker und Mathematiker, sondern in erster Linie nur Aufgabe der Ärzte sein kann.

Wie ich das Material ausgelesen und zusammengestellt habe, zeigt die Tabelle (S. 48). Gossage hatte folgende Fälle verwertet: Balzer und Fouquet, Baranikow, Bettmann 1901, Bettmann 1903 (2 Fälle), Blumer, Bonaiuti, Bosselini, Colombini, Engman und Mook, C. Fox, T. Fox, Goldscheider, Hermann, Herzfeld, Joseph, Köbner, W. Legg, Lesser, Linser (2 Fälle), Michaelsen, Pernet, Savil, Telling und Leeds und Riding, Török, Valentin. Hiervon sind auszuscheiden die sicher dystrophischen Fälle: Balzer und Fouquet, Bettmann 1901, Bosselini, Engman und Mook, C. Fox, T. Fox, Hermann, Herzfeld, W. Legg, Linser (2 Fälle), Pernet, Savil. Der Fall von Joseph ist mit dem Köbners identisch. Weiter ist auszuscheiden der erste Fall von Bettmann 1903, weil es sich hier um eine sonderbare Kombination von einfacher und dystrophischer Bullosis mechanica handelt, indem das Leiden an den oberen Extremitäten als dystrophisch, an den unteren als einfach beschrieben ist. Zu den nunmehr übrigbleibenden Fällen kommen die Fälle neu hinzu, die seit Gossages Arbeit erschienen sind.

Zu der Tabelle bemerke ich, daß ich, soweit möglich, alle Arbeiten im Original eingesehen habe. Nicht zugänglich im Original waren mir die Arbeiten von Baranikow, Broers, Cocks, MacCormac, Morrow, Smith und Brown, Telling und Leeds. Die Angaben über die Fälle von Baranikow und Telling und Leeds entstammen der Arbeit von Gossage, diejenigen über die Fälle von Baranikow, Cocks, Smith und Brown entlehnte ich Sakaguchi; die Angaben über den Fall Bonaiuti habe ich durch Auszählen des bei Gossage reproduzierten Stammbaums gewonnen. Angaben über Zahl und Geschlecht der gesunden Familienmitglieder fehlen ganz bei Hansen, Kießling, Gilchrist, Leiner, Mackenzie. Der Stammbaum von Juliusberg ist anscheinend nicht fehlerfrei; während der Verf. im Text schreibt, daß Überspringen von Generationen nicht festzustellen sei, wird es auf dem Stammbaum tatsächlich angetroffen. Ob es richtig ist, den Fall von Zweig, der klinische Besonderheiten darbietet[1]), mitzuzählen, läßt sich wohl vorläufig nicht entscheiden.

Die tabellarische Zusammenstellung führt zu dem Ergebnis, daß in den 12 Familien, die durch mindestens drei Generationen verfolgbar sind, und bei denen mehr als 6 Familienmitglieder erkrankt waren, das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden 160 : 136 beträgt. Nimmt man die nur durch zwei Generationen verfolgbaren Fälle und den mir im Original unzugänglichen Fall von Telling-Leeds hinzu, so erhält man 177 Kranke zu 158 Gesunden, unter Einrechnung des Falles von Sakaguchi, der allerdings Mongolen (Japaner) betrifft, 185 Kranke zu 172 Gesunden.

[1]) Vgl. Siemens, Über die Differentialdiagnose der mechanisch bedingten Blasenausschläge usw. Arch. f. Dermatol. 139, 80. 1922.



Tabelle.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publikation	Erblichkeit durch ... Generationen beobachtet	Gesamtzahl d. Behafteten	Verhältnis der Kranken zu den Gesunden	Verhältnis der kranken Männer zu den kranken Weibern	Verhältnis der gesunden Männer zu den gesunden Weibern	Konduktoren
1.	Blumer	1892	5	16	15 ●⚥ : 15 ○⚥	11 ●♂ : 5 ●♀	9 ○♂ : 6 ○♀	—, —
2.	Colombini	1900	3	25	25 ●⚥ : 19 ○⚥	18 ●♂ : 7 ●♀	11 ○♂ : 8 ○♀	2 ○♂, 1 ○♀
3.	Valentin	1906	4	16	15 ●⚥ : 11 ○⚥	13 ●♂ : 3 ●♀	4 ○♂ : 7 ○♀	—, 1 ○♀
						42 ●♂ : 15 ●♀	24 ○♂ : 21 ○♀	
4.	Baranikow	1905	3	?	5 ●⚥ : 1 ○⚥	3 ●♂ : 5 ●♀ (?)	?	—, —
5.	Bonaiuti	1890	5	31	31 ●⚥ : 24 ○⚥	16 ●♂ : 15 ●♀	11 ○♂ : 13 ○♀	1 ○♂, 1 ○♀
6.	Cane	1909	4	6	5 ●⚥ : 4 ○⚥	4 ●♂ : 2 ●♀	3 ○♂ : 2 ○♀	—, —
7.	Goldscheider	1882	4	8	2 ●⚥ : 2 ○⚥	4 ●♂ : 4 ●♀	1 ○♂ : 1 ○♀	—, —
8.	Juliusberg	1920	7	28	27 ●⚥ : 20 ○⚥	13 ●♂ : 15 ●♀	10 ○♂ : 10 ○♀	—, 1 ○♀ (?)
9.	MacCormac	1913	5	über 5	4 ●⚥ : 2 ○⚥	3 ●♂ : 2 ●♀	— : —	—, —
10.	Michaelsen	1910	4	11	10 ●⚥ : 12 ○⚥	4 ●♂ : 7 ●♀	3 ○♂ : 2 ○♀	—, —
11.	Török	1897	4	11	8 ●⚥ : 13 ○⚥	3 ●♂ : 7 ●♀	— : 2 ○♀	—, 2 ○♀
12.	Zweig	1918	4	14	13 ●⚥ : 13 ○⚥	6 ●♂ : 3 ●♀	1 ○♂ : —	—, —
					160 ●⚥ : 136 ○⚥	56 ●♂ : 60 ●♀	29 ○♂ : 30 ○♀	—, —
						98 ●♂ : 75 ●♀	53 ○♂ : 51 ○♀	

13.	Bettmann	1903	2	3	3 ●⚥ : 4 ○⚥	1 ●♂ : 2 ●♀	— : 1 ○♀	
14.	Köbner	1886	2	4	4 ●⚥ : 7 ○⚥	3 ●♂ : 1 ●♀	4 ○♂ : 3 ○♀	—, —
15.	Lesser.	1891	2	4	3 ●⚥ : 1 ○⚥	— : 1 ●♀	— : —	—, —
16.	Telling, Leeds	1905	?	?	7 ●⚥ : 10 ○⚥	?	?	?
					17 ●⚥ : 22 ○⚥			
					177 ●⚥ : 158 ○⚥			
17.	Broers.	1905	2	4	?	3 ●♂ : 1 ●♀	?	—, —
18.	Cocks	1909	2	2	?	2 ●♂ : —	?	—, —
19.	Gilchrist	1899	3	3	—	2 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
20.	Hansen	1907	2	2	—	1 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
21.	Kießling	1903	2	über 8	—	8 ●♂ : —	—	—, —
22.	Leiner	1914	2	2	—	— : 2 ●♀	—	—, —
23.	Mackenzie	1907	2	3	—	2 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
24.	Morrow	1905	2	3	?	2 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
						24 ●♂ : 11 ●♀	4 ○♂ : 4 ○♀	
						122 ●♂ : 86 ●♀	57 ○♂ : 55 ○♀	
25.	Sakaguchi IX (Japaner) .	1915	3	8	8 ●⚥ : 14 ○⚥	4 ●♂ : 4 ●♀	—	—, —
26.	Smith und Brown (Neger)	1905	3	5	?	2 ●♂ : 3 ●♀	—	—, —
					185 ●⚥ : 172 ○⚥	128 ●♂ : 89 ●♀	57 ○♂ : 55 ○♀	3 ○♂, 6 ○♀



Die so gewonnenen Zahlen nähern sich dem bei regelmäßig dominantem Erbgang theoretisch erwarteten Verhältnis 1 : 1 so sehr, daß man fast sagen kann, Erwartung und Erfahrung stimmen hier zu gut überein. Denn wie eingangs erwähnt, muß man bei der hier angewandten Methodik wegen der sog. literarisch-kasuistischen Auslese ein Überwiegen der Behafteten erwarten. Nun befinden sich aber in den gründlicher durchforschten Familien unter den „Gesunden" mindestens 9, welche die krankhafte Erbanlage latent in sich tragen: die sog. Konduktoren. Diese müssen also von den Gesunden subtrahiert und den Kranken zugezählt werden. Auch unter den nunmehr übrigbleibenden Gesunden müssen jedoch einzelne latent Behaftete erwartet werden, weil bei denjenigen Konduktoren, welche keine oder zufälligerweise (wegen der kleinen Zahl der einzelnen menschlichen Familie!) nur unbehaftete Kinder haben, der Konduktorcharakter nicht erkannt werden kann. Das Verhältnis der Behafteten zu den Nichtbehafteten verschiebt sich also in den gut durchforschten Familien auf mindestens 169 : 127, im Gesamtmaterial auf mindestens 194 : 163.

Ich denke, daß die Tabelle durch Nachtragen der mir nicht erreichbaren und der noch in Zukunft hinzukommenden Fälle als Ausgangspunkt für die weitere Erbforschung der Bullosis mechanica simplex brauchbar sein wird.

Die statistische Bearbeitung der bisher bekannten typischen Fälle von Bullosis mechanica simplex ergibt also bei einem Vergleich der Kranken mit den Gesunden ein unter Berücksichtigung der literarisch-kasuistischen Auslese auffallend geringes Überwiegen der Kranken. Dies erklärt sich jedoch daher, daß die Manifestation der Bullosis mechanica simplex bei manchen mit der krankhaften Erbanlage Behafteten ausbleibt. Die Bullosis mechanica simplex demonstriert uns also den einfach dominanten Erbgang nicht in reiner Form, sondern durch Unregelmäßigkeiten in der Dominanz kompliziert. Die Entscheidung darüber, ob diese unregelmäßige Dominanz nur für einige der betreffenden Familien oder für alle in gleicher Weise charakteristisch ist, gestattet das bis jetzt vorliegende Material noch nicht.

2. Das Verhältnis der kranken Männer zu den kranken Weibern.

Über die unterschiedliche Beteiligung der Geschlechter an der Epidermolysis bullosa herrschen die verschiedensten Ansichten.

Übergehen wir die veraltete Anschauung Norman Walkers, der meinte, daß oft nur ein Geschlecht in ein und derselben Familie befallen sei, so stehen sich im wesentlichen zwei Ansichten gegenüber: die einen behaupten, daß Knaben häufiger befallen werden, nach Ansicht der anderen (z. B. Luithlen) sind beide



Geschlechter in gleichem Maße beteiligt. Nur Petrini-Galatz glaubt an eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Blumer schreibt: „Das männliche Geschlecht zeigt größere Disposition als das weibliche“ und er benutzt diese Tatsache sogar dazu, enge ätiologische Beziehungen zur Hämophilie zu konstruieren, die ja auch bei Weibern mit Vorliebe in rudimentärer Form vorkomme. Nach Bettmann werden „Knaben wesentlich häufiger befallen als Mädchen“, die gleiche Ansicht wurde in Frankreich vertreten (Hallopeau), und es sei hinzugefügt, daß Lesser eine Prävalenz des männlichen Geschlechts auch für den Pemphigus angenommen hat. Sakaguchi hat nun nach dem Vorgange von Kaniky und Sutton, die 55 ♂ : 34 ♀ zählten, und Lebernadie, der 142 ♂ : 86 ♀ fand, in den 179 von ihm zusammengestellten Familien die Männer und Weiber ausgezählt: unter 401 Kranken waren 223 ♂ : 139 ♀, bei 39 fehlten die Angaben. In den aus Japan stammenden Fällen fand er 16 ♂ : 7 ♀, Angaben fehlten bei 10. Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts ist nach allen diesen Zählungen in dem Gesamtmaterial also einwandfrei zu konstatieren; die Frage aber, die durch diese summarischen Befunde nicht beantwortet wird, ist die nach dem Verhältnis der Geschlechter bei der Bullosis mechanica simplex.

Hier zeigt sich nun bei einer genauen Auszählung, wie sie unsere Tabelle ermöglicht, daß in den 12 gründlich erforschten Familien auf 98 behaftete Männer 75 behaftete Weiber kommen; in allen Familien kaukasischer Rasse finden wir 122 ♂ : 86 ♀, mit Einschluß der Mongolen und Neger 128 ♂ : 89 ♀. In den 12 großen Familien sind also 57% aller Behafteten Männer, im Gesamtmaterial 59%. Diese Zahlen beweisen wenig, denn der mittlere Fehler ist hier, bei dem für statistische Verwertung relativ kleinen Material, sehr groß; er beträgt für die 12 großen Familien ± 11, für das Gesamtmaterial gleichfalls + 11 (ausgedrückt in dem dreifachen Wert der Standardabweichung σ). Selbst aber wenn wir diejenigen 3 Familien auswählen, in denen von den Autoren Angaben über Bevorzugung des männlichen Geschlechts gemacht worden sind[1]), können wir nicht zu einem statistischen Nachweis dieser Geschlechtsbegrenzung gelangen. In diesen 3 Familien (Blumer, Colombini, Valentin) erreichen unter den Behafteten die Männer den hohen Prozentsatz von 74; der mittlere Fehler ist ± 17,4. Hiermit scheint eine Prävalenz des männlichen Geschlechts sicher. Nun enthalten aber diese Familien zufälligerweise insgesamt sehr viel mehr Männer als Frauen, nämlich 66 ♂: 36 ♀; es sind deshalb nicht 50%, sondern 66% kranke Männer zu erwarten. Diese Zahl fällt aber gerade noch in den Bereich des mittleren Fehlers. Im Gegensatz zu dem, was man nach den Zählungen von Kaniky-Sutton, Lebernadie und Sakaguchi erwarten mußte, läßt sich also bei der Bullosis mechanica simplex eine besondere Empfänglichkeit des männlichen Geschlechts statistisch nicht nachweisen.

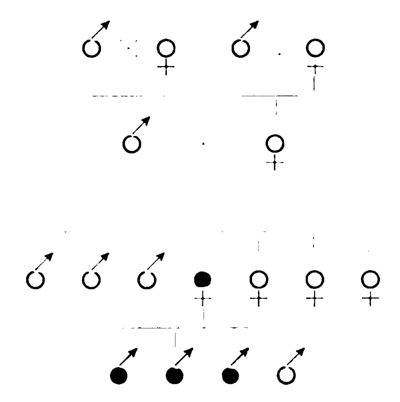
[1]) Wodurch freilich schon eine gewisse kasuistische Auslese zugunsten des männlichen Geschlechts bedingt wird.

Die Tatsache, daß in manchen Familien die Zahl der behafteten Männer jene der behafteten Weiber stark überwiegt (Blumer, Colombini, Valentin, Cane, Kießling), besagt also nichts, sondern kann eine bloße Folge des sog. Zufalls sein. Andererseits liegen freilich eine ganze Reihe klinischer Daten vor, die die Vermutung einer besonders geringen Disposition des weiblichen Geschlechts stützen könnten. Török hebt das besonders späte Auftreten bei einer Frau seines Stammbaumes und deren Tochter hervor. Valentin gibt an, daß bei einem Mädchen das Leiden vor dem 25. Lebensjahre auf Salbenbehandlung überhaupt verschwand. Von einem Verschwinden der Krankheit bei einer Frau nach der Pubertät berichtet Leiner. Nach der Heirat heilte die Krankheit auch bei je einer Frau in den Familien Bonaiutis und Colombinis, während Cane und Bettmann nur von einer wesentlichen Besserung seit der Ehe bzw. vom 30. Jahr ab berichten. Bei der 31 jährigen Patientin von Spieß waren die Erscheinungen auf der Haut abgeheilt und nur die Schleimhaut wurde noch befallen. Günstigen Einfluß der Menstruation auf die Neigung zur Blasenbildung berichten Cane, Lesser und Buckley. Man muß deshalb, wie ich glaube, auf Grund der klinischen Beobachtungen die Möglichkeit offen lassen, daß trotz der Schwierigkeit eines statistischen Nachweises eine verminderte Disposition des weiblichen Geschlechts vorhanden ist. Wir wissen ja sowieso, daß Unregelmäßigkeiten in der Manifestation des Leidens bestehen (siehe oben), und man kann sich leicht vorstellen, daß diese Unregelmäßigkeiten zum Teil durch Erschwerung der Manifestation bei Weibern zustande kommen, woran die Besonderheiten des weiblichen Biochemismus oder auch die größere Möglichkeit, sich zu schonen, schuld sein könnten.

Vor allem muß man ja auch daran denken, daß selbst noch bei der von uns getroffenen scharfen Auslese der Fälle feinere Unterschiede im Vererbungsmodus der einzelnen Familien bestehen könnten; es könnte also in einigen Familien eine partielle männliche Geschlechtsbegrenzung tatsächlich existieren, in anderen nicht, und die letzteren würden dann den statistischen Nachweis vereiteln. Der Gedanke an feinere familiäre Unterschiede im Vererbungsmodus liegt deshalb nahe, weil man doch kaum annehmen kann, daß die pathologische Erbanlage aller Familien aus einer Wurzel entsprungen ist, — die Entstehung müßte ja dann schon vor der Trennung der Menschenrassen stattgefunden haben! Wenn aber die krankhafte Erbanlage zur Bullosis mechanica simplex zu verschiedenen Zeiten an verschiedenen Orten entstanden ist, muß man doch wohl damit rechnen, daß sie trotz des gleichen klinischen Krankheitsbildes, welches sie produziert, nicht in allen Fällen wirklich identisch ist.

3. Das Neuauftreten der Krankheitsanlage.

Über die erste Entstehung der Krankheitsanlage, die „Idiokinese“[1]), wissen wir wenig. Bettmann teilt mit, daß in einem seiner Fälle nach den anamnestischen Erhebungen ähnliche Erkrankungen in der Ascendenz nicht vorgekommen seien. Lesser gab bei seiner Demonstration an, daß Geschwister und Eltern der ersten Behafteten gesund gewesen sind. Interessanter, weil ausführlicher, ist der Stammbaum Köbners. Aus der Stammtafel, die ich nach seinen Angaben entworfen habe, geht



hervor, daß die 6 Geschwister, die Eltern und die Großeltern der ersten Behafteten angeblich gesund waren. Die Angaben haben deshalb eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich, weil Koebner die 70jährige rüstige Mutter der ersten Behafteten noch gekannt und persönlich untersucht und ausgefragt hat. Freilich besteht auch hier die Möglichkeit, daß das scheinbare Neuauftreten der Krankheitsanlage auf einer Täuschung beruht, die durch die notorische Unzuverlässigkeit aller Anamnesen oder selbst durch Überspringen von Generationen zustande gekommen ist.

Über den Faktor, der die Idiokinese, die „Erbänderung“, bewirkt haben könnte, hat sich nur Blumer geäußert. Auch in der von ihm beschriebenen Familie waren die Eltern der ersten Behafteten, „soweit Nachrichten vorhanden sind“, frei von dem Leiden. Nach der Familientradition soll die krankhafte Erbanlage dadurch entstanden sein, daß sich die erste Behaftete „durch eine Kohabitation während der Menses das Blut verderbt habe“. Blumer bezweifelt das mit Recht, fügt aber hinzu: „Ob man an Lues denken darf? —“ Daß die Lues das Idioplasma beeinflussen könne, wird auch heute von vielen Autoren angenommen; es ist darüber aber noch gar nichts Zuverlässiges bekannt. Zu einem Luesverdacht besteht im übrigen in der Familie Blumers nicht der geringste Anhaltspunkt.

[1]) Änderung des Idiotypus, des Erbbildes, „Erbänderung“.



4. Zur Anthropologie der Behafteten.

Über die Anthropologie der mit Bullosis mechanica Behafteten liegen so gut wie keine Daten vor. Nur wurde seit alters her behauptet, daß dieses Leiden fast nur bei Deutschen oder bei Leuten deutscher Abstammung (Bonaiuti, Elliot; nach Luithlen soll auch die Familie Colombinis Leute deutscher Herkunft enthalten [?]) vorkomme. Später mußte man diese Behauptung einschränken. Man bezog sie, als die dystrophische Form bekannt wurde, bald nur noch auf die Simplexfälle. Es wurden dann aber auch sichere Fälle der Bullosis mechanica simplex bei Engländern und Skandinaviern beobachtet. Schon Blumer behauptete eine gesteigerte Häufigkeit des Leidens nur noch „bei den Völkern germanischer Rasse". In letzter Zeit wurde nun aber auch ein Fall bei Mongolen (Sakaguchi IX) und wohl auch einer bei Negern (Smith und Brown) beschrieben [1]). Manche Autoren meinen deshalb, daß das Überwiegen bei den Deutschen bzw. bei der weißen Rasse nur daher rühre, daß man bisher in Deutschland am meisten auf diese Krankheit geachtet habe. Ob der ganze Unterschied hierdurch erklärt wird, kann aber nur entschieden werden, wenn man in Zukunft gerade bei dieser Krankheit die Anthropologie der Behafteten sorgfältig beachtet.

Ergebnisse.

1. Die bisherige statistische Bearbeitung des Erblichkeitsproblems bei der sog. Epidermolysis bullosa hereditaria (Bullosis mechanica simplex) ist teils ungenau, teils in ihrer Methodik (Mitzählen der dystrophischen Fälle) veraltet und hat zu nicht übereinstimmenden Resultaten geführt.

2. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden entspricht in den genügend durchforschten Familien im ganzen den Erwartungen bei einfach dominantem Erbgang, zeigt aber ein unter Berücksichtigung der literarisch-kasuistischen Auslese verhältnismäßig geringes Überwiegen der Kranken.

3. Das geringe Überwiegen der Kranken erklärt sich dadurch, daß bei der Bullosis mechanica simplex die Manifestation des Leidens zuweilen starke Unregelmäßigkeiten aufweist (Überspringen von Generationen, später Manifestationstermin, Manifestationsschwund).

4. Die Behauptung, daß das männliche Geschlecht bei der Bullosis mechanica simplex überwiegt, läßt sich mathematisch-statistisch vorläufig nicht nachweisen. Doch sprechen einzelne klinische Beobach-

[1]) Da es sich anscheinend um amerikanische Neger handelt, wird sich wohl die Möglichkeit nicht ausschließen lassen, daß die Epidermolysisanlage durch eine, mehrere Generationen zurückliegende Mischehe mit einem Europäer in die Negersippe hineingekommen ist.

tungen dafür, daß die erwähnten Manifestationsschwankungen — wenigstens in einzelnen Familien — bei den Weibern besonders häufig eintreten.

5. Die Frage, ob eine partielle Geschlechtsbegrenzung (auf das männliche Geschlecht) bei der Bullosis mechanica simplex existiert, kann also noch nicht sicher entschieden werden.

6. Ebenso bleibt die Frage nach der Rassendisposition zur Bullosis mechanica simplex noch offen.

7. Das erste Auftreten der pathologischen Erbanlage wurde in einem Falle möglicherweise beobachtet; Ursachen dafür kennen wir nicht.

Literatur.

A. Fälle von dominanter Epidermolysis simplex.

Baranikow, Ein Fall von Pemphigus chronicus familialis s. Epidermolysis bull. hered. Russ. Zeitschr. f. Hautkr. **10.** 1905 (nach Sakaguchi). — Bettmann, Epidermolysis bullosa hereditaria. Dermatol. Zeitschr. **10**, 565. 1903. — Blumer, Hereditäre Neigung zu traumatischer Blasenbildung (Epidermolysis bull. hered.). Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **24**, R. Erg., 105. 1892. — Bonaiuti, Contributo allo studio della epidermolisi bull. ereditaria di Köbner. Il Morgagni 1890, Nr. 12. — Broers, Nederlandsche Vereeniging van Dermatologen. Juni 1905. Ref.: Ann. de Derm. 1906, 418. — Cane, Epidermolysis bullosa. Three cases: with history of the disease in four generations of the same family. Brit. med. journ. 1909, II, 1114. — Cocks, nach Sakaguchi. — Colombini, Beitrag zum Studium der Epidermolysis bullosa hered. Dermatol. Wochenschr. **30**, 457. 1900. — Gilchrist, Diskussionsbemerkung. Journ. of cut. **17**, 540. 1899. — Goldscheider, Hereditäre Neigung zur Blasenbildung. Dermatol. Wochenschr. **1**, 163. 1882. — Hansen, Epidermolysis bullosa hereditaria (Köbner). (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **14**, 780. 1907. — Juliusberg, Beitrag zur Kenntnis der Epidermolysis bullosa hered. (Köbner). Arch. f. Dermatol. **127**, 902. 1920. — Kießling, Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Münch. med. Wochenschr. 1903, 82. — Köbner, Hereditäre Anlage zu Blasenbildung (Epidermolysis bullosa hereditaria). Dtsch. med. Wochenschr. 1886, 21. — Leiner, Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **117**, 396. — Lesser, Über Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **24**, 2. Erg., 246. 1892. — MacCormac, Proc. Roy. Soc. of Med., Derm. Sect. **6**, Nr. 9. 1913. Ref.: Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **117**, 319. — Mackenzie, Congenital and hereditary bullous eruption. (Dem.) Journ. of Dermatol. **19**, 284. 1907. — Michaelsen, Über Epidermolysis bullosa hereditaria. Dtsch. med. Wochenschr. **26**, 258. 1900. — Morrow, Epidermolysis bullosa. Journ. of the Americ. med. assoc. 1905, 1953. — Sakaguchi, Über die Epidermolysis bullosa hereditaria Köbner. (Klinische, histologische und pathogenetische Studien mit besonderer Berücksichtigung der milienartigen Gebilde und der elastischen Fasern.) Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **121**, 379. 1915. — Smith und Brown, Epidermolysis bullosa hereditaria with report of the first case of the disease in the negro-race and note on the blood and vesical cells. Maryland med. Journ. 1905, 473. — Török, Epidermolysis hereditaria bullosa (Köbner). Schwimmer-Festschrift. Victor Hornyánsky 1897. — Telling, Leeds und Riding, Med. Chir. Soc. 1905 (nach Gossage). —

Valentin, Zur Kasuistik der Epidermolysis bullosa hered. Arch. f. Dermatol. **78**, 87. 1906. — Zweig, Über einen Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. **125**, 1. 1918.

B. Andere Fälle und Allgemeines.

(Hierzu vergleiche das große Literaturverzeichnis von Sakaguchi.)

Bettmann, Epidermolysis bullosa, in: Riecke, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 4. Aufl. S. 198. 1918. — Buckley, The influence of the menstrual function on certain diseases of the skin. 1906. — Gossage, The inheritance of certain human abnormalities. Quart. Journ. of Med. **1**, 331. 1908. — Hammer, Die Bedeutung der Vererbung für die Haut und ihre Erkrankungen. 10. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1908. — Hallopeau, Sur la dermatose bulleuse héréditaire et traumatique. Ann. de derm. 1898, 721. — Kaniky und Sutton, Epidermolysis bullosa hereditaria. Dermatol. Wochenschr. **50**, 375. 1910. — Lebernadie, L'épidermolyse bulleuse. Thèse Bordeaux 1912. — Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 13. Aufl. Berlin 1914, S. 57. — Luithlen, Epidermolysis bullosa hereditaria (Köbner), in: Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten **1**, 738. 1902. — Petrini-Galatz, Contribution à l'étude clinique et histo-pathologique de l'épidermolyse bulleuse dystrophique et congénitale. Ann. de dermatol. 1906, 766. — Siemens, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. J. Springer, Berlin 1921. — Siemens, Über Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft der Eltern bei den Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **132**, 206. 1921. — Siemens, Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sog. Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica), mit klinisch-experimentellen Studien über die Erzeugung von Reibungsblasen. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **134**, 454. 1921. — Walker, Introduction to dermatology. 1902.



Knochenveränderungen bei Erfrierung.
(Ein Beitrag zur Pathologie der Erfrierung.)

Von
Dr. **Erwin Pulay** (Wien).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 20. September 1921.)

In einer vorläufigen Mitteilung im Jahre 1915 (Beitrag zur Pathologie der Erfrierung, Wien. med. Wochenschr. 1915, Nr. 7) haben Weidenfeld und Pulay auf Veränderungen am Knochen infolge von Erfrierung aufmerksam gemacht, die sich röntgenologisch scharf feststellen ließen. Nachdem Winternitz 1917 zu ähnlichen Resultaten gekommen ist, scheinbar von unserer Arbeit keine Kenntnis hatte, so halte ich es im Hinblick auf die höchst interessanten und bedeutsamen Befunde für wichtig, das gesammelte Material mit den Röntgenbefunden in extenso mitzuteilen.

Wir konnten alle Grade von Entkalkung der Knochen des Fußskelettes konstatieren: von kaum nachweisbaren Anfängen bis zu so hochgradiger Veränderung, daß sich oft totale Entkalkung nachweisen ließ. Wir konnten einen Zusammenhang bemerken zwischen der Schwere der Weichteilveränderungen und denen am Knochenskelett. Was aber noch interessanter war, ist die Beobachtung von Veränderungen am Knochenskelett ohne Manifestationen an den Weichteilen. Anamnestisch gaben auch letztere Fälle vorangegangene Schwellung und Ödem der Weichteile an. Es fanden sich nicht alle Teile des Fußskelettes oder des Handskelettes in derselben Weise affiziert. Am häufigsten schienen die dritten Phalangen der Zehen und Finger entkalkt, aber auch hier in gradueller Verschiedenheit. Weiter fanden sich Atrophien der Köpfchen und der Basis der Metatarsi, während noch die Diaphysen zum Teil intakt waren. In seltenen Fällen findet sich auch vollständige Entkalkung der Diaphysen. Innerhalb der nekrotischen Zehen zeigten die Knochen Entkalkung und teilweise noch weitere Zerstörungserscheinungen. So interessant auch die erhobenen Befunde für die Klinik sind, so war der Gedanke naheliegend, die regressiven Veränderungen am Skelett der Hände und der Füße zu studieren in Hinblick auf die vorliegenden histologischen und experimentellen Untersuchungen bei der



Erfrierung. Wir verdanken dieselben im wesentlichen von **Recklinghausen**, **Krüger** und **Hodara**. Pathologisch-anatomisch findet man bei der Erfrierung die Gefäße in verschiedenem Grade thrombosiert; eine mehr minder starke Anhäufung von Leukocyten, fibrinöses Exsudat im Gewebe. Die Bindegewebszellen geschwollen. Aus den histologischen Untersuchungen geht nun hervor, daß die nekrotischen Vorgänge an der Haut nicht nur auf die Einwirkung der Kälte zurückzuführen sind, sondern auf Gefäßveränderungen im Sinne von Thrombenbildung. All diese Untersuchungen beziehen sich sowohl auf Erfrierungen bei Menschen als auch auf durch künstliche Vereisung erzeugte Erfrierung bei Kaninchen. Die Auffassung nun, die Erfrierung als eine durch Blutstockung herbeigeführte, regressive Ernährungsstörung anzusehen (**von Recklinghausen**) läßt am deutlichsten den Unterschied gegenüber den Verbrennungen erkennen, bei denen sich ja sämtliche Symptome der Entzündung finden. Die Ansicht **Kriegs**, daß die Entzündung bei der Erfrierung eine geringere Rolle spielt, indem Arterienthrombose zu Stase, Ödem, primärer Gewebsdegeneration und Gangrän führt, legte uns eben seinerzeit den Gedanken nahe, die Veränderungen röntgenologisch am Knochensystem zu untersuchen.

Fall 1. Z. C. Nach viertägigem Aufenthalt im Schützengraben Schmerzen in Form von Stichen in den Fußsohlen, Parätshesien bis zum Knie reichend, äußerlich keinerlei Zeichen von Entzündung oder Erfrierung. Motilität frei. Sehnenreflexe sehr gesteigert. Sensibilität normal bis auf den linken Fuß: Mit Ausnahme des Dorsums der großen Zehe sind die übrigen Zehen sowohl für Stich als auch für Berührungen vollkommen anästhetisch, auch die Temperatur wird am Zehenballen und an allen Zehen links nicht empfunden. Der Röntgenbefund zeigt geringe Atrophie der Skeletteile an den Metacarpophalangealgelenken. Geringer Grad von Ichthyosis. Keine Schwielenbildung.

Fall 2. H. N. Pat. lag 11 Tage im Schützengraben, nach dem 3. Tag bereits Erfrierungssymptome. Parästhesien, vorher bestanden nie Erfrierungen. Links erste Zehe, erste Phalange, zweite Zehe, Beere, dritte Zehe, erste Phalange, vierte und fünfte Zehe Beere mit hämorrhagischen Blasen bedeckt. Rechte 1., 2., 3., 4. Phalange total. 5. Phalange Beere total nekrotisch. Motilität frei. Sehnenreflexe mittelstark. Sensibilität im Bereich der Beine hypästhetisch und hypalgetisch. Keinerlei Druckpunkte. Keine Ichthyosis. Schwielenbildung mittleren Grades. Beim Gehen rasende Schmerzen der Knochen. Pat. gibt an, daß die Schuhe sehr eng waren, der rechte mehr als der linke; der Schuh drückt namentlich am linken Ballen sehr stark. — Röntgenbefund: Defekt der Endphalange der großen Zehe, der Endphalangen 2 und 3 bis auf kleine Reste. Zerstörung der End- und Mittelphalange 5, hochgradige Atrophie der distalen Metatarsi von 2, 3, 4 und 5, sowie der proximalen Enden der Grundphalangen 2, 3, 4, 5. Geringe Atrophie derselben Teile bei der ersten Zehe. Linker Fuß: Teilweiser Defekt der beiden Endphalangen 3 und 5. Atrophie der Metatarsi und Grundphalangen 2, 3, 4 und 5.

Fall 3. F. H. Vier Tage in Deckung geblieben, dann trat Erfrierung ein, vorher hat nie Erfrierung bestanden. Der linke Fuß wurde steif und geschwollen. Links 1. Zehe total, 2. Zehe perionychal, letzte Zehe dorsal mit hämorrhagischen Blasen. Leichte Suffusionen an den übrigen Zehen. Motilität frei. Sehnenreflexe gesteigert. Rechts Babinski. Sensibilität normal bis auf das Bereich der erfrorenen

Zehen, daselbst Hypalgesie und Hypästhesie. Geringer Grad von Ichthyosis. Geringe Schwielenbildung über Ferse und Sehne. — Röntgenbefund: Atrophie der distalen Enden der Metacarpie 2.—5. links, Zerstörung der Mittel- und Endphalangen aller Zehen bis auf dünne, eierschalenartige Konturen.

Fall 4. L. G. Pat. war 3 Tage in Deckung, ehe die Erfrierung auftrat. Vorher nie an Erfrierung gelitten. Dieselbe stellte sich mit starken Schmerzen ein. Keine Parästhesien. Nekrose des Nagelbettes und der Perionychalgegend. Blasen auf der großen Zehe, an der 4. und 5. Zehe dorsal- und plantarwärts. Blasen am Condylus und den Metatarsi des 4. und 5. Fingers. Hyperkeratosis, keine Ragaden. Motilität frei. Tibia druckempfindlich. Sehnenreflexe mittelstark. Im Bereiche der erfrorenen Zehen Hypästhesie und Hypalgesie. — Röntgenbefund: Atrophie der Mittelphalangen 2., 3., 4., 5., der Endphalangen der großen Zehe und teilweise Zerstörung derselben. Zerstörung der Endphalangen, Atrophie der distalen Enden der Grundphalangen des rechten Fußes.

Fall 5. M. S. Nach 3 Tagen im Schützengraben abgefroren. Vorher nie Erfrierung. Starke Schmerzen. Keine Parästhesien, dieselben sind erst im Anschluß an Bäder aufgetreten. Rechts und links sämtliche Zehen hämorrhagisch bedeckt: Rechts: 1. Zehe total und Condylus metatarsus, 2. Zehe total, ausgenommen ein kleines Stückchen der 2. Phalange, 3. Zehe total, 4. Zehe total. Links: 1. Zehe total, 2. Zehe 1. Phalange, 3. Zehe Köpfchen, 4. Zehe Köpfchen, 5. Zehe perionychal. Innen am Metatarsus und plantarwärts keine Ichthyosis. Motilität frei. Im Fußgelenk Beweglichkeit herabgesetzt. Leichte Rigidität im Kniegelenk. Reflexe lebhaft. Sensibilität, leichte Hyperästhesie. Temperaturensinn normal. Am rechten Unterschenkel starke Druckempfindlichkeit des Nervus tibialis und der Tibia. — Röntgenbefund: Rechter Fuß: Defekt der Endphalange 1, der Mittel- und Endphalange 2 und 3, 4 bis auf Reste, bei 5 hochgradige Atrophie. Atrophie der distalen Enden der Metatarsi, der proximalen Enden der Grundphalangen 2, 3, 4 und 5. Linker Fuß: Hochgradige Atrophie und teilweise Zerstörung der Grund- und Endphalangen 2, 3, 4, 5. Atrophie der Metatarsi 2, 3, 4 und 5.

Fall 6. K. T. Drei Tage in Deckung. Auftreten starker Parästhesien. Klinisch vorher nie an Erfrierung gelitten. Außer Rötung keinerlei Veränderung. Sensibilität, Temperatursinn normal. Motilität frei. Reflexe gesteigert. Röntgen: Atrophie der distalen Enden der Metacarpi 2—5.

Fall 7. W. J. Im Schützengraben über 8 Tage bei nassem Wetter und großer Kälte gelegen. Starkes Zittern im Fuß. Starke Schmerzen und Parästhesien. Vorher nie Erfrierung. Motilität frei. Normale Reflexe. Sensibilität für Stich und Temperatur normal, bis auf die maximalst erfrorenen Stellen. Über denselben Hyperästhesie und Hypalgesie. Warm wird stark empfunden, für Kälte kein Gefühl. Röntgen: Defekt der Endglieder der 1. und 2. Zehe, der Mittelglieder von 2 und 3. Zerstörungen der Mittel- und Endglieder 3, 4 und 5. Atrophie der distalen Metatarsi und proximalen Enden der Grundphalangen.

Fall 8. Z. A. 20. XI. Erfrierung. Während 10 Tage der Deckung konnte Pat. die Hand nicht bewegen. Die ersten Tage keine Schmerzen. Starke Parästhesien in den Fingern. In der Jugend an den Zehen Erfrierung. Schmerzen in der Handfläche und an den Zeigefingern der Hand. Das Spreizen der Finger nicht so gut wie auf der gesunden Hand. Oppositionsstellung des Daumens unmöglich. Abduktion und Adduktion gut. Periostreflexe gesteigert, ebenso Hypalgesie und Hypästhesie. Zum Unterschied der gesunden Hand, wo alle Reflexe normal. Die Finger zeigen blaue Verfärbung. Erfrierung dritten und zweiten Grades. Röntgen: Atrophie aller Skeletteile der linken Hand von den Metacarpi bis zu den Endphalangen, Daumen ausgenommen, besonders die Teile betreffend, die die Gelenke bilden. Diaphysen im minderen Grade.



Fall 9. D. K. Mäßige Erfrierung der 2. bis 5. Zehe rechts, 4. und 5. Zehe links. Röntgen: Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 rechts, 4 und 5 links. Geringe Veränderungen an der Endphalange der großen Zehe rechts. Alle Basal- und Mittelphalangen rechts und links atrophisch.

Fall 10. O. J. Erfrierung des rechten Fußes. Rötung und Ödem. Links nur Rötung. Pat. klagt über starke Schmerzen, und zwar links in der großen Zehe, sehr stark in der 2. Zehe, weniger stark in der 3., in der 4. und 5. Zehe keine Schmerzen. Rechts: Große Zehe kaum, alle anderen Zehen ohne Schmerzen. Röntgenbefund (25. II.): Teilweise Zerstörung der Endphalangen des rechten Fußes und geringe Atrophie der distalen Metatarsienden 2, 3, 4. — (17. III.): Geringe Atrophie der distalen Metatarsi 4 und 5 beiderseits, geringe Atrophie der Endphalangen beiderseits.

Fall 11. W. F. Erfrierung mittleren Grades beider Füße. Links schwächer als rechts. Röntgenbefund: Rechter Fuß: Zertrümmerung der Endphalange der



Abb. 1. (Fall 15.)

großen Zehe. Atrophie der Grundphalangen. Zerstörung der Mittelphalange und Endphalange der 2.—5. Zehe. Atrophie der Metacarpi und Grundphalangen um die Gelenke zwischen beiden. Linker Fuß: Geringe Zerstörung der Endglieder der 1., 2., und 3. Zehe. (1. II.) — (16. III.) Zerstörung (hochgradige Atrophie) der Endphalange der großen Zehe, Arrosion des distalen Endes der großen Zehe rechts. Hochgradige Atrophie aller Mittel- und Endphalangen 2.—5. rechts. Atrophie des übrigen Fußskelettes inklusive der Diaphysen der Metatarsi rechts. Geringe Atrophie des gesamten Skelettes links.

Fall 12. S. S. Erfrierung beider Füße, rechts mehr als links. Fuß war bis zum Knie aufgeschwollen. Es waren brennende und stechende Schmerzen. Parästhesien. Am meisten betroffen die Endphalange der großen Zehe. Röntgenbefund: Veränderungen der Endphalangen der großen Zehe rechts. Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 rechts, geringere links, Atrophie der proximalen Basalphalangen 2—5 rechts.

Fall 13. St. J. Beiderseits Rötung der Füße nach Erfrierung. Röntgenologisch: Ganz geringe Atrophie des Fußskelettes.

Fall 14. H. J., Beiderseits leichter Grad von Erfrierung. Röntgen: Teilweise Arrosion der Endphalange der großen Zehe rechts und links. Atrophie der distalen Metatarsi 2, 3, 4 und 5 beiderseits.

Fall 15. O. W. Leichte Erfrierung beiderseits. Röntgen: Atrophie der distalen Metatarsi 2, 3, 4 und 5 beider Füße.

Fall 16. S. Kj. Erfrierung beider Füße, links mehr als rechts. Atrophie des gesamten Skelettes, links hochgradiger.

Fall 17. St. V. Leichte Rötung beider Füße nach Erfrierung. Am 1. II. keine radiologische Veränderung nachweisbar. Am 20. II. Atrophie der Zehen rechts und der distalen Enden der Metatarsi 2 und 4.

Fall 18. St. L. Unbedeutende Erfrierung beider Füße mit leichter Rötung. Röntgen: Geringe Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 beiderseits.

Fall 19. G. J. Pat. zeigt am linken Fuß einen leichten Grad von Erfrierung, namentlich des 4. und 5. Gliedes, während rechts Erfrierung 3. Grades besteht. Alle Zehen sind blau verfärbt und nekrotisch. Parästhesien, die rechte Hand alle Finger schwarz verfärbt. Röntgen: Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 rechts, 4 und 5 links, der Mittel- und Endphalange 2—5 rechts, einzelner Phalangen links. Die Hände zeigen keine röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen.

Diese Beobachtungen zeigen, in wie hervorragendem Maße sich die Knochen an den Erfrierungssymptomen beteiligen und wie lange diese Veränderungen noch persistieren, nachdem sich dieselben an den Weichteilen bereits rückgebildet haben. Eine große Reihe von Geh- und Sensibilitätsstörungen, wie auch von spontan auftretenden Schmerzen beim Gehen, remittierenden Schmerzen bei Temperatur- und Witterungsumschlägen finden in diesen Tatsachen ihre Erklärung.



Über Keratosis follicularis.

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1921.)

Das große Gebiet der follikulären Keratosen ist noch wenig geklärt. Nur ein Krankheitsbild ist aus ihm relativ gut abgegrenzt: Die Keratosis follicularis s. pilaris (Lichen pilaris), bei der es sich klinisch um eine **lichenoide**[1]) **Keratosis follicularis** handelt. Ihr anzureihen, ja nach vielen ihr zugehörig, ist das Ulerythema ophryogenes, das ebenso wie die Keratosis pilaris oft Rötung zeigt und eine ausgesprochene Neigung zur Hinterlassung narbiger Atrophien hat. Gleichfalls akuminiert-lichenoid ist die bei der Ichthyosis histologisch stets nachweisbare Follikelverhornung, die klinisch zu einem der Keratosis pilaris sehr ähnlichen Bilde führen kann, histologisch aber auch dann noch oft von ihr verschieden ist und vor allem keine Narben zurückläßt. Außer diesen Follikularkeratosen gibt es noch eine große Gruppe follikulärer Verhornungsanomalien, die noch so wenig erforscht ist, daß sie Gaßmann als „das dunkelste Kapitel der Keratosen" bezeichnet. In diese Gruppe gehört die Keratosis spinulosa (Lichen spinulosus), die Keratosis follicularis contagiosa Brooke und die von dieser schwer differenzierbare Acne cornea.

Die Keratosis spinulosa, bei der es sich klinisch um eine **spinulöse Keratosis follicularis** handelt, ist als eigenes Krankheitsbild noch nicht lange bekannt. Sie ist offenbar ein Syndrom, das auf Grund sehr verschiedener Ursachen in die Erscheinung treten kann. Vor allem wird sie bei lichenoiden Trichophytiden (Jadassohn, Guth), ferner bei lichenoiden Syphiliden, bei lichenoiden Tuberkuliden und beim Lichen ruber angetroffen. Doch wird angenommen, daß es auch eine Keratosis spinulosa als eigene Krankheitsform gebe, deren Symptomatologie und Ätiologie jedoch noch in vielen Punkten unsicher ist.

[1]) Der Primärefflorescenz des Lichen ruber acuminatus ähnliche.

Den lichenoiden und den spinulösen Follikelverhornungen schließen sich solche an, deren Primärefflorescenz nicht ein konisches Knötchen mit einfacher oder spinulöser Verhornung ist, sondern ein comedoartiges, nicht selten auf leicht geröteter oder bräunlicher Papel sitzendes Gebilde; bei diesen Leiden, die man oft zur Acne in Beziehung bringen wollte, handelt es sich also klinisch um eine **acneiforme Keratosis follicularis.**

Ihre Hauptvertreter sind die Keratosis follicularis contagiosa Brooke und die Acne cornea (Acne sebacea cornea, Acne keratosa, Acné kératique), die sich jedoch von der Keratosis spinulosa und von der Keratosis follicularis contagiosa schwer differenzieren läßt, und die zum Teil wohl auch wirklich mit diesen beiden Leiden identisch ist, zum anderen Teil jedoch die Kombination einer follikulären Keratose mit gewöhnlicher Acne darzustellen scheint.

Die acneiformen Follikularkeratosen unterscheiden sich von den lichenoiden nicht nur durch ihr comedoartiges Aussehen, sondern (wenn man von der follikulären Lokalisation der Ichthyosis absieht) vor allem auch durch die fehlende Tendenz zur Narbenbildung. Verwechslungen mit der Acne sind trotz der alten französischen Namen kaum je zu fürchten, wenn nicht wirkliche Kombinationen vorliegen; denn die acneiformen Follikelkeratosen bevorzugen nicht die Prädilektionsstellen der Acne, lassen außer den comedonenähnlichen Bildungen die typischen Acneefflorescenzen vermissen, ihre „Comedonen" bestehen nur aus Horn, sind zuweilen kuppelförmig gebaut und meist nicht ausdrückbar, und stärkere Entzündungserscheinungen sowie Narbenbildungen fehlen immer (Tonton) oder wenigstens fast immer. Am schwierigsten ist zuweilen die Abtrennung von der Keratosis spinulosa. Doch kennzeichnet sich dieses Leiden durch die Bevorzugung des Rumpfes, durch die Neigung zur Bildung oft symmetrischer und oft kreisrunder Herde, durch das Beteiligtsein sämtlicher Follikel innerhalb des befallenen Gebietes, durch die meist helle Farbe und geringe Größe der Horngebilde, durch das Überwiegen der Parakeratose, durch das häufige oder regelmäßige Freisein von Gesicht, Händen und Füßen und durch die gute Prognose bei der Therapie.

Ist schon die symptomatologische Charakterisierung der Keratosis spinulosa vorläufig noch schwierig, so kann ein befriedigendes Bild der Keratosis follicularis contagiosa zur Zeit überhaupt nicht entworfen werden. Die Autoren betonen den passageren Charakter der Einzelefflorescenz, die hierdurch bedingten spontanen Schwankungen in der Intensität des Prozesses, die Härte und dunkle Färbung des Hornpfropfes, die zu einer Papel erhobene, schmutzigbraun verfärbte Basis desselben, die diffuse Hyperkeratose, Pigmentierung und gröbere Felderung der Haut zwischen den Efflorescenzen und die ausgesprochene



Neigung zu spontaner oder therapeutisch bedingter Heilung. Ich möchte noch besonders auf das Fehlen der Gruppenbildung und die verschiedene Größe der Einzelefflorescenzen im Gegensatz zu der Keratosis spinulosa hinweisen.

Die Schwierigkeiten, die bei dem Versuch entstehen, von der Keratosis follicularis contagiosa Brooke eine scharfe Beschreibung zu geben, erklären sich durch die ungenügenden literarischen Unterlagen. Die bisher mitgeteilten Fälle dieser Krankheit sind nämlich meist so unvollständig berichtet, daß die Diagnose, um was für eine Form der Keratosis follicularis es sich handelt, oft überhaupt nicht gestellt werden kann; nicht selten liegen nur Demonstrationsberichte vor. Besonders häufig fehlen genauere Angaben darüber, ob die Efflorescenzen in Gruppen auftreten, ob sie von gleicher oder von verschiedener Größe sind, ob alle Efflorescenzen eines befallenen Gebietes an der Erkrankung beteiligt sind, ob Schwankungen in der Intensität des Leidens eintreten, ob diffuse Hyperkeratose und Pigmentation bestehen. Nicht selten ist auch die Abtrennung von der Darierschen Krankheit, die ja von den Amerikanern vielfach als Keratosis follicularis bezeichnet wird, schwer oder unmöglich.

Auf eine detaillierte kritische Besprechung der in der Literatur niedergelegten Fälle verzichte ich in Rücksicht auf die gebotene Raumersparnis. Ich möchte nur ohne nähere Begründung erwähnen, daß in den Fällen von Neißer und v. Hebra die Abtrennung von der Darierschen Krankheit schwierig ist, und daß sich in den Fällen von Lesser, Wolff, Halberstädter, Sokoloff und Laméris die Keratosis spinulosa bzw. eine intensive Keratosis pilaris nicht ausschließen läßt bzw. angenommen werden muß. Ganz unklar erscheint mir der Fall von Saalfeld und der von Morrow, den auch Lewandowsky nicht zur Brookeschen Keratosis rechnen will. Übrig bleiben die Fälle von Babiček, Bettmann, Blaschko, Brooke, Gutmann, Hartzell, Jadassohn und Lewandowsky, Lewandowsky, Neely, Samberger, Sequeira, Sobolotsky. Ihnen reihen sich 2 Fälle an (Mutter und Sohn) die ich an unserer Klinik seit über einem Jahr beobachten konnte.

Es handelt sich um einen 10jährigen, körperlich und geistig normal entwickelten Schüler, bei dem das in Rede stehende Hautleiden seit dem 1. bis 2. Lebensjahre besteht. Es wird bald besser, bald wieder schlimmer, und macht besonders an den Fußsohlen, und zwar vornehmlich beim Barfußgehen, Beschwerden. Die Mutter hat seit ihrem 1. bis 2. Lebensjahr dasselbe Leiden, zwei jüngere Geschwister (Schwester und Bruder) sowie die Großeltern sind bestimmt gesund (bis auf den Großvater persönlich untersucht); auch von anderen Familienangehörigen ist ein ähnlicher Krankheitsfall nicht bekannt. Die Eltern und die Großeltern sind nicht nachweislich blutsverwandt.

Befund. Es besteht ein follikuläres Exanthem, das besonders an den Ellbogen und Knien lokalisiert ist, ferner auf den Nates, der Hinter- und Außenseite



der Oberschenkel und Unterschenkel und in der Umgebung des Mundes (Lippenrand, Kinnfurche). Die Efflorescenzen sind unregelmäßig verstreut und zeigen alle Größenunterschiede von einer kaum merklichen Anschwellung des Follikels bis zu einer linsengroßen, kreisrunden, in Form einer Kugelkalotte gewölbten Papel mit über stecknadelkopfgroßem verhornten Zentrum (Abb. 1). Die kleinsten Papeln sind hautfarben, die größeren mattrot bis bräunlichrot und kreisrund. Die Mitte der größten Efflorescenzen wird von einer schwarzbraunen, sehr harten, in der Form einer kleinen dicken Linse gleichenden Hornmasse eingenommen, die sich schwer und meist nur unter mäßigen Schmerzen, zuweilen auch unter Blutung abkratzen läßt; man sieht dann in einen Trichter, der jedoch nicht besonders tief und dessen Grund unregelmäßig ist. Die kleineren Efflorescenzen tragen ein kleines, komedoartiges, aber hartes und nicht ausdrückbares Hornkegelchen oder ein kleines hartes braunes, leicht abkratzbares Hornschüppchen, die kleinsten zeigen nur eine minimale, an ein Molluscum contagiosum erinnernde matte Zentralstelle oder sie zeigen auch diese nicht und sehen dann einfach wie geschwellte Follikel von Hautfarbe aus. Die Haut zwischen den Efflorescenzen ist nicht deutlich verändert, nicht hyperpigmentiert, höchstens etwas stärker als normal gefeldert. Außer dieser Keratosis follicularis bestehen noch circumscripte Keratosen an Palmae und Plantae. An der Volarfläche der Hände und Finger finden sich einzelne scharf begrenzte, clavusartige Verhornungen, deren Oberfläche teils platt, teils warzig gewuchert, aber sehr hart, und tief rissig ist. Auch eine der Druckschwielen an der Volarseite der Fingermetacarpalgelenke ist zu einer verrukösen rissigen Wucherung umgewandelt. Hyperidrosis der Hand- und Fußflächen, der Finger- und Zehenkuppen besteht nicht, auch nicht in der Schwitzpackung. Die Fingernägel sind z. T. seitlich ab-



Abb. 1.

gelöst, bei einzelnen bestehen leichte Pachyonychien. Ihre Oberfläche zeigt an einigen Fingern seichte Querfurchen, teilweise mit terrassenförmiger Abblätterung in transversalen Lamellen. Nagelfalz stellenweise warzig aufgeworfen und rissig, hart, hornig, schmutzig-schwarz gefärbt. Die Endglieder besonders der Zeige- und Mittelfinger sind zwischen Nagelwurzel und Fingergelenk aufgetrieben, infolgedessen die Haut daselbst glatt und leicht gerötet. Die Plantae zeigen an den Druckstellen derbe, bis über bohnengroße, verruköse Verhornungen, besonders an der hinteren Peripherie der Fersen (Abb. 2); auch über dem rechten Malleolus externus ein bohnengroßer, fast wie eine Tuberculosis verrucora aussehender, aber auf nicht gerötetem, nur leicht pigmentiertem Grunde stehender Herd. Pachyonychie der Großzehen und besonders der Kleinzehen. In den Achselhöhlen besteht ein Cutis anserina-ähnlicher Zustand, die Haut fühlt sich rauh, reibeisenartig an, auf den meisten Follikeln sieht man gelblichweiße Hornschüppchen. An den seitlichen Rändern der Kniekehlen finden sich zwei senkrechte, das Zentrum freilassende, ichthyosiforme Streifen, die jedoch zeitweise völlig verschwinden.

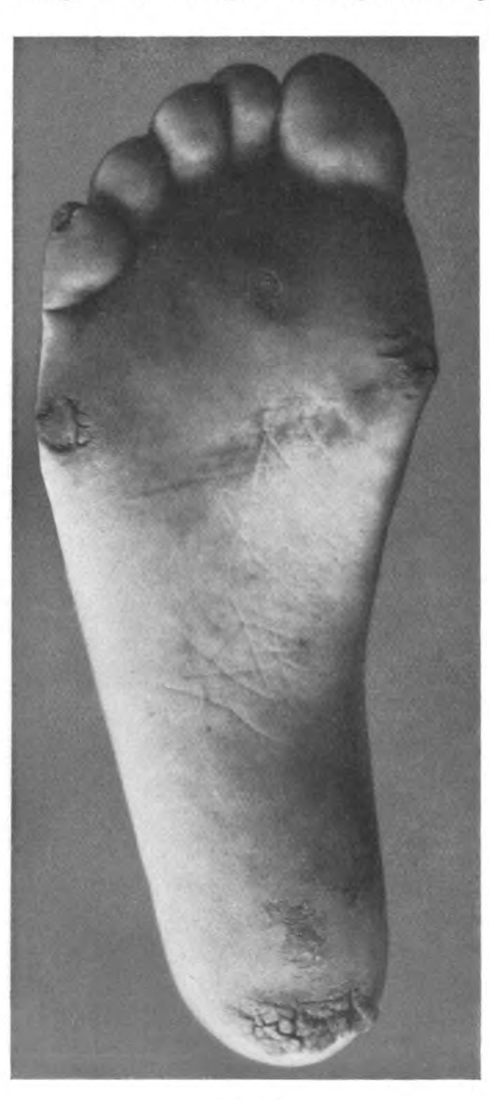


Abb. 2.

Auf den Wangen narbige, follikuläre Depressionen. An den immer feuchten Mundwinkeln leicht erhabene, oberflächlich mazerierte Plaques. Die Lippen zeigen bald normal rote, bald hellere Stellen (Hyperkeratose). Die Zunge hat zahlreiche longitudinale und transversale Falten (Lingua plicata); nur die Spitze ist relativ frei. Auf der rechten Seite bestand anfangs eine unregelmäßig begrenzte, bohnengroße leukoplakieartige Stelle, die später nicht mehr vorhanden war. Auch die Wangenschleimhaut ist in der Nähe der Mundwinkel gefurcht mit bald schwächerer, bald stärkerer leukoplakischer Trübung. Zähne gut. Tonsillen stark vergrößert.

Haare o. B. Linke Pupille nach innen oben verschoben; die Iris ist innen oben viel dunkler braun als sonst.

Die Ausdehnung des follikulären Exanthems ist zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden.

Von der Mutter des Patienten heißt es in der alten Krankengeschichte:

10jähriges Mädchen, bei dem Krankheitsherde an den Knieen und Ellbogen, an den Nates, an Mundwinkeln und Lippenrand und vereinzelt auf dem Rücken bestehen. Die Efflorescenzen sind stecknadelkopf- bis kleinerbsengroß, rundlich, follikulär; sie haben einen matt- bis bräunlichroten Farbenton. Sie tragen genau in der Mitte eine bald spitze, bald flache hornartige Masse, nach deren Entfernung eine trichterförmige Einsenkung sichtbar wird, deren Wandung nicht glatt ist, sondern eine warzenartige Fläche darbietet. Am Falz der Fingernägel sind die Efflorescenzen nicht rund, sondern sie sitzen breiter auf, und zwischen den einzelnen Wucherungen bestehen tiefe Furchen. An den Fußsohlen sind die Hornmassen auch länglich geformt und sehr dick und hart. Hebt man eine solche Hornmasse ab, was schmerzhaft ist, so sieht man einen nicht blutenden Grund, der mit unregelmäßig großen papillomartigen Erhebungen bedeckt ist.

Die noch vorhandenen Moulagen der Fußsohle und des Ellbogens zeigen Veränderungen, die mit denen bei dem Sohn vollkommen identisch sind.

Die Nachuntersuchung der jetzt 33jährigen Mutter ergab, daß auch heute noch das Leiden besteht. Allerdings sind die, braunschwarze Hornpfröpfe enthaltenden Follikularkeratosen an den Ellbogen wenig zahlreich und an den Knieen sind zurzeit solche gar nicht vorhanden. Dafür sind die meist halblinsengroßen, hellen Hornknöpfe an den Palmae, die besonders an den Beugefalten der rechten Hand sitzen, reichlicher anzutreffen. Eine typische follikuläre Keratose findet sich dorsal über dem Grundgelenk des rechten Mittelfingers. Die Fingernägel entsprechen denen des Sohnes, sind aber sämtlich verändert: zum Teil seitliche Ablösung aus dem Nagelfalz, Koilonychie-ähnliche Unregelmäßigkeit der Oberfläche, an einigen Fingern leichte Pachonychie, Abblätterung oberflächlicher Hornlamellen, stellenweise warzige und rissige Wucherungen am Nagelfalz. Die Keratosen an den Plantae entsprechen immer noch denen der Moulage und folglich auch denen des Sohnes, die von ihnen ausgehenden Schmerzen sind aber mit der Zeit verschwunden. Pachyonychie besteht an allen Zehen, an einzelnen Zehen sind die Nägel zu dicken graugelben, wachsfarbigen Hornsäulen entartet. An der Unterlippe radiär gestellte Rhagaden, zwischen denen die Lippenhaut hyperkeratotisch ist. Ausgesprochene Lingua plicata: Zunge in ziemlich unregelmäßiger Weise von kurzen, scharfen, tiefen Falten durchsetzt. Auf der Wangenschleimhaut hinter den Mundwinkeln Furchen mit leichter Leukoplakie wie beim Sohn. Augen o. B.

Histologischer Befund: I. Follikuläre Keratose des Höhestadiums vom Ellbogen.

Hornschicht: In dem befallenen Follikel sind schalen- bis kegelförmig ineinandergeschachtelte, vorwiegend parakeratotische Hornmassen aufgetürmt. In der Umgebung lockere Hyperkeratose. Grenzlinie zwischen Hornschicht und Epithel wellig bis zackig. Leichte Hyperkeratose auch in dem Endteil der Pori.

Körnerschicht stellenweise vermindert oder fehlend, stellenweise verdickt, daselbst vergrößerte vakuolisierte Zellen mit sehr verschieden großen, zum Teil sehr großen Granula.

Stachelzellschicht: In der Umgebung des Follikels Akanthose mit verlängerten Reteleisten, unterhalb der parakeratotischen Hornmasse eine gewisse Abflachung des Epithels. Vakuolisierte Zellen auch in der oberen Stachelschicht.

Cutis: stellenweise ziemlich starke, vornehmlich fibroblastische Zellinfiltration besonders in den Papillen, an den Follikeln weiter in die Tiefe reichend. Elastica o. B.

2. Follikuläre Keratose des Anfangsstadiums von der Wade.





Hornschicht: Säulenartig aus dem Follikel hervorragender, zum größten Teil aus parakeratotischen, becherförmig ineinandergeschachtelten Lamellen, zum kleineren Teil aus lockeren Lamellen bestehender Hornkegel, in dem vereinzelt streifenförmige Leukocytenherde angetroffen werden.

Körnerschicht: Unterhalb der hyperkeratotischen Stellen und am Rande des Follikels sind die Keratohyalinzellen vielfach aufgebläht und enthalten unregelmäßige Granula, wie im vorigen Präparat.

Stachelschicht in der Umgebung des befallenen Follikels akanthotisch, unterhalb des Hornbechers stark atrophisch, streckenweise scheinbar völlig fehlend. Vakuolisierte Zellen auch in den oberen Lagen der Stachelzellschicht.

Cutis: Mäßig starke Zellinfiltration ohne Plasmazellen. Elastica o. B.

3. Follikuläre Keratose von der Mutter. (Über 20 Jahre altes, nicht mehr gut erhaltenes Präparat.)

Im Zentrum des Präparates eine sanfte Delle im Epithel mit abgeflachter Stachelzellschicht; es macht den Eindruck, als ob hier eine Keratose abgefallen wäre. Am Rande der Delle Akanthose mit etwas verlängerten Reteleisten. Unterhalb der zu vermutenden Keratose sind die Epithelzellen, besonders in den oberen Schichten der Epidermis, stellenweise vakuolisiert, groß, rundlich und hell. Feinere Strukturen nicht mehr zu erkennen.

Die zur Kontrolle angefertigten Präparate von Follikularkeratosen und Comedonen bei Schmieröldermatitiden zeigen im Vergleich zu den vorigen Präparaten ein deutliches Zurücktreten der Parakeratose und nur geringe entzündliche Erscheinungen.

Der Vergleich unserer Fälle mit den in der Literatur beschriebenen ist, wie gesagt, wegen der vielfach unvollständigen Berichte sehr schwer. Auf jeden Fall aber weisen die Literaturfälle unter sich so große Verschiedenheiten auf, daß mir die Hypothese berechtigt erscheint, es handle sich bei der comedoähnlichen Keratosis follicularis contagiosa Brooke, ebenso wie bei der spinulösen Follikularkeratose auch nur um ein Syndrom, das durch sehr verschiedene Ursachen ausgelöst werden kann. (So wurde schon von Touton bei einem Fall von Darierscher Krankheit und von Jadassohn bei einem Fall von Lichen ruber auf das Vorhandensein comedoartiger horniger Erhebungen hingewiesen.) Die der Brookeschen Publikation offenbar zugrunde liegende und im Namen der Krankheit ausgedrückte Idee, daß es sich um eine spezifische Infektionskrankheit handle, ist überhaupt aufzugeben. Seit der Brookeschen Veröffentlichung ist kein Fall mehr beobachtet worden, bei dem die Annahme einer infektiösen Genese berechtigt gewesen wäre, so daß es zweckmäßig erscheint, das „contagiosa" wegzulassen und nur von einer Keratosis follicularis Brooke zu reden. Dagegen ist es in mehreren Fällen recht wahrscheinlich, daß das Brookesche Krankheitsbild durch äußere Einflüsse anderer Art zustande gekommen ist. Bei dem Fall von Blaschko z. B. scheint es sich um Schädigung der Haut durch Metallstaub zu handeln. Frieboes nimmt an, daß das Krankheitsbild der Keratosis follicularis Brooke auch durch Schmieröle hervorgerufen werden könne, und daß es sich also in einem Teil der hierher gehörigen Fälle einfach um Schmieröldermatitiden



handle, ebenso wie das seiner Ansicht nach bei einem Teil der Fälle von Lichen ruber acuminatus der Fall ist. Oppenheim spricht sogar geradezu von einer Keratitis follicularis, die infolge äußerer Einwirkungen entstehe und dem Lichen ruber acuminatus sehr ähnlich sei. Bei der mehrfach hervorgehobenen klinischen Ähnlichkeit zwischen der Brookeschen Keratosis und dem Lichen ruber acuminatus liegt deshalb die Annahme sehr nahe, daß auch die Keratosis follicularis Brooke in einem Teil ihrer Fälle zur Keratitis follicularis Oppenheims gehöre. So könnte man schon in den Brookeschen Fällen daran denken, daß das eigentümlich gehäufte Auftreten nicht durch eine Infektion, sondern durch die gemeinsame Wirkung irgendeines äußeren Reizes, z. B. einer schlechten Seife, erfolgt sei. Auch andere Fälle dieses Leidens sind so beschrieben, daß sich der Gedanke an die Schmieröldermatitiden aufdrängt (z. B. Gutmann, Sequeira, Samberger). Für alle paßt aber diese Auffassung nicht. Sehr eigentümlich und in mehrfachen Punkten von den anderen Fällen abweichend sind die Beobachtungen von Morrow, Lewandowsky und Neely; in den beiden letzteren handelte es sich allerdings um Angehörige farbiger Rassen.

Aus diesem bunten Krankheitsbilde der Keratosis follicularis Brooke hebt sich nun aber ein Krankheitstypus heraus, der verhältnismäßig wohlcharakterisiert ist. Das ist das Leiden, welchem die Fälle von Jadassohn und Lewandowsky, Bettmann, eventuell die mir nicht im Orginal zugänglichen Fälle von Babiček und Hartzell und ferner meine eigenen angehören.

Jadassohn und Lewandowsky. 15jährige Schwester und 4jähriger Bruder, 7 gesunde Geschwister, Eltern gesund, nicht konsanguin. Offenbar seit frühester Kindheit starke Pachonychie, Plantarkeratosen an den Druckstellen, darunter im Sommer, seltener im Winter, schmerzhafte, pyokokkenhaltige Blasen, die ohne nachweisbare Ursache (Druck, Hitze) entstehen. Hyperidrosis palmarum, plantarum, nasi. Zeitweise eine der Granulosis rubra nasi ähnliche Affektion. Disseminierte follikuläre, stellenweise dunkel gefärbte, comedonenähnliche Keratosen mit geröteter Basis besonders an Ellbogen und Knieen, an Intensität stark wechselnd. Leukokeratosis linguae.

Bettmann (9. u. 10. Kongr.). 8jähriger Knabe, 4 gesunde Geschwister. Frappante Übereinstimmung mit den Fällen von Jadassohn und Lewandowsky. Entsprechende kongenitale Nagelveränderungen. Neigung zu Blasenbildung an verschiedenen Körperstellen. Hyperidrosis. Granulosis rubra nasi. Disseminierte follikuläre Keratosen von wechselnder Intensität. Leukokeratosis linguae.

Bettmann (Mißbildungen), Vater und 3 Söhne, von denen der jüngste 8 Jahre alt ist. Kongenitale Verkümmerungen der Nägel. Disseminierte follikuläre (akneïforme?) Keratosen. Leukoplakien der Mundhöhle.

Babiček (nach Bettmann). Pachyonychie. Symmetrische Keratosen der Palmae und Plantae. Follikuläre Keratosen, Keratosen an Ellbogen und Knieen. Zahndeformitäten.

Hartzell (nach Bettmann). Im Kindesalter entstandene follikuläre Keratosen. Leukoplakien der Mundhöhle.



Die durch diese und meine Fälle repräsentierte Dermatose wurde als eigener Krankheitstyp bisher noch nicht aufgestellt. Ich glaube jedoch, daß sie durch die erwähnten Beobachtungen unter Einschluß meiner eigenen bereits genügend scharf charakterisiert ist, um in ihr einen, von der Keratosis follicularis Brooke wohlunterschiedenen Typus der acneïformen bzw. comedonenähnlichen Keratosis follicularis erblicken zu können.

Von der Keratosis follicularis Brooke unterscheidet sich unser Krankheitsbild vor allem dadurch, daß die Brookesche Keratosis nicht kongenital ist (nur bei Neely begann das Leiden schon im 3. Lebensjahr; bei Lewandowsky ließ sich kongenitale Entstehung weder sicherstellen noch ausschließen, da der Patient keine europäische Sprache verstand), daß sie keine so bestimmte Lieblingslokalisation, besonders an den Ellbogen und Knieen aufweist, daß bei ihr weder Nagelveränderungen noch Keratosen der Palmae, der Plantae und der Mundschleimhaut zu bestehen pflegen (nur bei Neely und Sokoloff sind palmare und plantare Keratosen, nur bei Morrow und Lewandowsky Schleimhautkeratosen beobachtet worden; Brooke betont eigens, daß bei seinem Leiden Schleimhautaffektionen nicht beständen), und daß sie eine leichte therapeutische Beeinflußbarkeit und eine große Neigung zu spontaner Heilung hat, auf die schon durch Brooke ausdrücklich hingewiesen wurde.

Der von uns beschriebene Typus der Keratosis follicularis kann also mit der Keratosis follicularis Brooke nicht identifiziert werden. Es handelt sich bei ihm um ein Leiden, das offenbar kongenital ist, und folglich der Regel nach in den ersten Lebensmonaten oder in den ersten Lebensjahren beginnt. Es besteht in wechselnder Intensität das ganze Leben hindurch fort, scheint höchstens mit zunehmendem Alter sich etwas zu bessern. Die Primärefflorescenz ist ein comedoähnlicher, in den höchsten Stadien kuppelförmiger harter Hornpfropf, der auf einer mattroten oder schmutzigbräunlichen, runden Papel sitzt. Nach Herauskratzen des Hornpfropfes bleibt eine trichterförmige Vertiefung zurück. Die einzelnen Efflorescenzen zeigen alle Stadien der Entwicklung, sind sehr verschieden groß, stehen unregelmäßig verstreut, haben keine Neigung zur Gruppenbildung, jedoch eine Vorliebe für besondere Lokalisationen, in erster Linie für die Ellbogen und Kniee, wie überhaupt für die Extremitäten-Streckseiten, in geringerem Maße für die Nates und die Umgebung des Mundes. Sie können jedoch überall am Körper, wo Follikel vorhanden sind, vorkommen, mit Ausnahme höchstens des behaarten Kopfes. Zwischen den einzelnen Efflorescenzen bestehen keine besonders ausgeprägten Hautveränderungen. Dagegen finden sich gleichzeitig Nagelveränderungen sowie umschriebene Keratosen an Palmae und Plantae und an der

Mundschleimhaut. Die Nagelveränderungen entsprechen in ihren höchsten Graden etwa dem Bilde der Skleronychie Unnas, können aber auch weniger ausgeprägt sein, bestehen jedoch auch dann im wesentlichen in einer Verdickung und Mißfärbung der Nägel, manchmal verbunden mit einer unbedeutenden Brüchigkeit[1]). Die Keratosen an den Hand- und Fußflächen sind circumscript und bevorzugen die Druckstellen; eine deutliche Hyperidrosis palmarum et plantarum braucht nicht vorhanden zu sein, ist aber mehrfach beobachtet. Die Leukoplakien sitzen teils auf der Zunge, teils auf den Wangen und können gleichfalls in ihrer Intensität im Laufe der Zeit stark wechseln. Daneben war in meinen Fällen eine Lingua plicata vorhanden. In mehreren Fällen bestanden außerdem Zeichen einer leichten Ichthyosis mit invertierter Lokalisation; auch diese Symptome können aber zeitweise ganz zurückgehen. In einzelnen Fällen wurden pemphigoide Blasen unter den Plantarschwielen (Jadassohn und Lewandowsky) bzw. „an verschiedenen Körperstellen" (Bettmann) beobachtet. Histologisch besteht eine becherförmige Ausweitung des Follikeltrichters durch schalenartig ineinandergeschachtelte vorwiegend parakeratotische Hornmassen. Die Keratohyalinzellen und die Zellen in den obersten Lagen der Stachelschicht sind zum Teil vakuolisiert. Dyskeratotische Zellen sind nicht vorhanden. In der Umgebung des befallenen Follikels besteht Akanthose und Hyperkeratose, in der Cutis mäßige Zellinfiltration. Die Ätiologie des Leidens ist dunkel. Da es unter 6 Fällen dreimal in familiärer Häufung angetroffen wurde, dabei zweimal durch 2 Generationen, und da von Blutsverwandtschaft der Eltern in keinem Falle etwas bekannt geworden ist, muß man daran denken, daß es sich um eine polyide Erbkrankheit handeln kann.

Literatur.

A. Fälle des von uns aufgestellten Typus der Keratosis follicularis.

Babiček, zit. nach Bettmann. — Bettmann, Diskussionsbemerkung. 9. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1906. S. 334. — Bettmann, Fall von Pachyonychia congenita. (Dem.) 10. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1908, S. 378. — Bettmann, Mißbildungen der Haut, in: Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. Jena 1909, S. 735. — Hartzell, zit. nach Bettmann. — Jadassohn und Lewandowsky, Pachyonychia congenita. Keratosis disseminata circumscripta (follicularis). Tylomata. Leukokeratosis linguae. Ikonographia Dermatol. Wien-Berlin. 1906, Tab. 6. — Lewandowsky, Keratosis follicularis disseminata, Pachonychia congenita, Leukokeratosis linguae bei zwei Geschwistern. Tuberculosis fungosa, verrucosa, lymphangiectatica. 9. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1906, S. 333.

[1]) Ähnliche kongenitale Nagelveränderungen wurden von Strandberg beschrieben.



B. Sonstige zitierte Literatur.

Blaschko, Keratosis follicularis. (Dem.) Arh. f. Dermatol. u. Syphilis **23**, 845. 1891. — Brooke, Keratosis follicularis contagiosa. Internat. Atlas seltener Hautkrankh. H. 7. XXII. 1892. — Frieboes, Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten. Leipzig. 1920, S. 121. — Gassmann, Keratosen. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **10**, I, 1. 1906. — Guth, Über lichenoide (kleinpapulöse, spinulöse) Trichophytie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 856. 1914. — Gutmann, Ein Beitrag zur Kenntnis ungewöhnlicher Keratosisformen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **80**, 193. 1906. — Halberstädter. Eigenartige Form von Keratosis follicularis (Lichen pilaris spinulosus?). (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 133. 1903. — v. Hebra, Hyperkeratosis striata et follicularis. Internat. Atlas seltener Hautkrankh. H. 5. XIV. 1891. — Jadassohn, Beiträge zur Kenntnis des Lichen, nebst einigen Bemerkungen zur Arsentherapie. Festschrift f. Kaposi, S. 877. 1900. — Laméris, vgl. Siemens. — Lesser, Ziemssens Handb. d. Hautkrankh. **1**, 478. Leipzig. 1883. — Lesser. Ichthyosis follicularis. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **4**, 303. 1885. — Lewandowsky, Über Lichen spinulosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **73**, 343. 1905. — Lewandowsky, Zur Kenntnis der Keratoris follicularis Morrow-Brooke. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**, 5. 1910. — Morrow, Keratosis follicularis. associated with fissuring of the tongue and leukoplakia buccalis. Journ. of cut. dis. **4**, 257. 1886. — Neely, Keratosis follicularis, associated with an exaggerated tylosis of soles and palms. Journ. of cut. dis. **6**, 128. 1888. — Neißer, Über einen Fall von Keratosis follicularis punctata et striata. (Dem.) 4. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1894, S. 421. — Oppenheim, Keratitis follicularis. (Dem.) Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 260. — Saalfeld, Keratosis follicularis universalis. (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **7**, 104. 1900. — Samberger, Zur Pathologie der Hyperkeratosen. I. Keratosis follicularis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **76**, 241. 1905. — Sequeira, Zwei Fälle von follikulärer Keratose (Lichen pilaris, Lichen spinulosus). (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 768. 1920. — Siemens, Über rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 69. 1921. — Sobolotsky, Keratosis follicularis. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **28**, 32. 1899. — Sokoloff, Keratosis follicularis. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **33**, 593. 1901. — Strandberg. Beitrag zur Kenntnis seltener Nagelkrankheiten. Dermatol. Zeitschr. **22**, 278. 1915. — Touton, Ätiologie und Pathologie der Acne. 6. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1899, S. 7. — Touton, Diskussionsbemerkung. 6. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1899, S. 407. — Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin. 1894, S. 1068. — Wolff, Circumscripte Hyperkeratose kongenitalen Ursprungs. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 889. 1914.

Über Kalkablagerungen der Haut.

Von

Dr. Raphael Ed. Liesegang.

(Aus dem Institut für die physikalischen Grundlagen der Medizin, Universität Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 24. September 1921.)

Das von Doessekker (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**, **260**) zusammengetragene reiche Material läßt sich in ziemlich einheitlicher Weise chemisch beleuchten:

Man hat allmählich eingesehen, daß die Rachitis nicht auf einen bloßen Kalkmangel des Organismus zurückgeführt werden kann. Zwar tritt Knochenbrüchigkeit zuweilen beim Rinde auf, das auf einer kalkarmen Wiese steht, und hier kann durch Kalkgeben Hilfe geschaffen werden. Aber bei Rachitikern ist von verschiedenen Forschern ein höherer Gehalt an löslichen Kalksalzen in dem Gewebe festgestellt worden, als bei Normalen.

So ist es umgekehrt auch nicht wahrscheinlich, daß man die von Doessekker zitierten metastatischen Kalkablagerungen einfach dadurch erklären kann, daß bei knochensubstanzzerstörenden Krankheitsprozessen (Knochencarcinomen, Osteoporose, Osteomalacie) „eine Lösung der vorher fixierten Kalksalze und dadurch eine Überschwemmung der Gewebssäfte mit denselben eintritt".

Kalksalze sind fast immer im Organismus reichlich vorhanden. Andererseits führen Kalkgaben, wie sie in den letzten Jahren infolge der Reklame einer großen Anzahl von pharmazeutischen Fabriken Mode geworden sind, an sich nie zu einer erhöhten Ablagerung von unlöslichen Kalkverbindungen im Organismus: weder zur Heilung von Knochen- oder Zahnerkrankungen, noch zu pathologischen Verkalkungen.

Die Frage, weshalb sich unlösliche Kalkverbindungen unter physiologischen Bindungen in den Knochen, unter pathologischen in den Epitheliomen der Haut usw. ablagern, könnte der Chemiker umdrehen: Weshalb verkalkt nicht fast der ganze Organismus? — Denn die Bedingungen dazu könnten bei der Gegenwart von Alkaliphosphaten und Kalksalzen als vorhanden vermutet werden.



Die Antwort auf diese zweite Frage ist: Von den lebenden Zellen wird ständig Kohlensäure produziert. Diese wirkt als Lösemittel auf Calciumphosphat und Calciumcarbonat. Deshalb bleibt eine Zelle mit normaler Kohlensäureproduktion kalkfrei. Sobald diese Produktion nachläßt oder aufhört, kann die Zelle verkalken. Gierke betont mit Recht, daß im Gegensatz zu den pathologischen Verkalkungsprozessen, die meist zu intracellulärer Kalkablagerung führen, selbst die den Kalkstoffwechsel besorgende Zelle bei den echten physiologischen Verkalkungsvorgängen keine Kalksalze in sich niederschlägt. Dieser Kalk ist vielmehr in der Intercellularsubstanz enthalten. Zwar führt Doessekker eine Angabe von Hofmeister an, „wonach auch gut lebensfähiges Gewebe zum mindesten eine temporäre Verkalkung ohne allzu weitgehende Schädigung verträgt". Es kann aber als wahrscheinlich angesehen werden, daß hierbei die Zellen selbst ohne Einlagerung von wasserunlöslichem Kalksalz blieben.

Die Armut der Knochengrundsubstanz an Zellen macht es verständlich, weshalb wir hier den Kalk unter physiologischen Bedingungen niedergeschlagen sehen. Nachlassen der Zellfunktion kann in fast allen Geweben zur pathologischen Petrifikation führen. Die mangelhafte Ernährung eines Gewebes, welche Borst als eine der Ursachen anführt, kann auf dem Umweg über die Herabsetzung der Kohlensäureproduktion wirksam werden.

Doessekker läßt bei der Besprechung der Beziehungen der kalkhaltigen Gewebe zum Eisen die Frage offen, ob es sich bezüglich der „Eisenimbibition" um etwas Primäres oder Sekundäres handele. Bei chemischer Betrachtung ist beides möglich: Bei schwach alkalischer Reaktion eines Gewebes wird nicht allein Kalk, sondern auch Eisen primär gefällt. Einmal gebildetes Tricalciumphosphat oder Calciumcarbonat vermag aber auch Eisen zu fällen. Auch hier sollte die Frage nicht lauten, weshalb wir häufig etwas Eisen beim Kalk finden, sondern umgekehrt: Weshalb findet sich nicht viel mehr Eisen dort?



Schwer diagnostizierbare Hauttrichophytie.

Von

Prof. **Gravagna.**

(Dispensario celtico governativo di Catania. [Leiter: Professor Gravagna].)

(Eingegangen am 28. September 1921.)

So leicht die Diagnose der Hauttrichophytie durch ihre objektiven klinischen Charaktere besonders in ihrem Beginn sein kann, so können doch manchmal in einem fortgeschritteneren Stadium der Dermatose verschiedene dazutretende Ursachen (verschiedene Komplikationen, ungeeignete Behandlung, wiederholte Reizungen durch die kratzenden Nägel, sekundäre Infektionen usw.) den diagnostischen Entscheid schwieriger gestalten, weil derartige Komplikationen, dadurch daß sie das wahre Bild der Trichophytoninfektion verändern und verwischen, Verwechslungen mit anderen Krankheitsbildern veranlassen können. In diesen Ausnahmefällen können die sorgfältigsten Laboratoriumsuntersuchungen allein jede diagnostische Schwierigkeit mit überwinden helfen, besonders die Methoden, welche in unzweifelhafter Weise die parasitäre Natur oder wenigstens die Feststellung einer Infektion der Haut ergeben. Die klinische Beobachtung, an welche ich meine Studien anschließen konnte, gestattete es gerade durch mikroskopische und kulturelle Untersuchungen, die parasitäre Natur einer Dermatose sicherzustellen, deren Diagnose gewöhnlich zu den einfachsten gehört.

B. Pietro, 44 Jahre alt, Pferde- und Hundehändler aus Catania. Er leugnet es, eine venerisch-syphilitische Infektion erlitten zu haben. Keine frühere Hauterkrankung ist der bestehenden, die ihn seit 3 Monaten quält, vorausgegangen. Die Erkrankung begann mit einem starken Juckreiz an der Hinterseite des Halses und unter dem Bilde einer kleinen Erhebung der Haut; der Patient war gezwungen, um das Juckgefühl ein wenig zu lindern, sich beharrlich zu kratzen und oft bis Blut kam; auf diese Weise konnte er sich ein wenig Erleichterung verschaffen. Die erkrankte Stelle breitete sich immer mehr und mehr aus, trotz der verschiedensten Medikamente, insbesondere solcher mit Schwefel und Mineralwasser; im Gegenteil, unter dem Einflusse der Behandlung wurde die Haut des Halses immer mehr gereizt, sie juckte immer mehr, sie verdickte sich immer mehr, sie entzündete sich immer mehr, um schließlich das jetzige Aussehen anzunehmen.



Während der Patient daran dachte, sich von der Dermatose zu befreien, 15 Tage nach ihrem Auftreten am Halse, bemerkte er auf der inneren palmaren Seite der linken Faust eine papulöse Erhebung der Haut von der Größe eines Soldo; diese Papel juckte stark, hatte eine rötliche Farbe, war etwa rundlich; bald zeigten sich auf ihrer Oberfläche kleine, wenig anhaftende Schuppen. Auch gegen diese neue Hauterscheinung wurden die obenerwähnten Medikamente ohne jeden heilenden Einfluß gebraucht; im Gegenteil, der Juckreiz nahm zu, die Verdickung wurde ausgesprochener und die befallene Gegend nahm eine härtere Konsistenz an. Unter diesen peinlichen Umständen traut der Patient — enttäuscht, seine Heilung so verzögert zu sehen — sich unserer Behandlung an, in der Hoffnung, eine Befreiung von seinem Leiden zu erzielen.

Wir haben folgende Aufzeichnungen: Der Kranke weist einen kräftigen Knochenbau auf; er hat starke, gut entwickelte Muskeln und reichliches Fettpolster. Die Haut des Gesichtes hat rötliche Farbe; die Haare sind reichlich, graugesprenkelt, gesund; die Stirne ist hoch; die Augen zeigen keine Spuren durchgemachter und bestehender Erkrankungen; die Augäpfel treten ein wenig aus den Augenhöhlen hervor.

Untersuchung der Mund- und Pharynxhöhle: Ohne Besonderheiten. Tonsillen, Gaumenbögen, Zäpfchen von normaler Farbe, ohne Anzeichen irgendeiner krankhaften Veränderung. Zunge und Zahnfleisch gesund; Zähne in Ordnung. An der Nasenschleimhaut nichts Bemerkenswertes.

Nach Entblößung des Patienten ist folgendes festzustellen: An der Vorderseite des Rumpfes weder abnorme Pigmentationen, noch alte oder neue Narben; die Haut weist normale Farbe auf, ist gut ernährt, nicht in Falten aufhebbar, warm, mit reichlich entwickeltem Fettgewebe. Die Gelenke sind alle gesund; die Lymphdrüsen sind an ihren Sitzen nicht abzutasten. Die Geschlechtsorgane sind gut entwickelt und gesund. Auf der Hinterseite lenkt die Gegend des Halses die Aufmerksamkeit auf sich, wo krankhafte Hautveränderungen fast die ganze Gegend bedecken und eingehender beschrieben zu werden verdienen. Identische Veränderungen bestehen auf der inneren Palmarseite der linken Hand.

Hinterseite des Halses: Diese Gegend ist fast in ihrer ganzen Ausdehnung eingenommen von einem großen geröteten Krankheitsherde, welcher sich dem Kragen entlang fast über 6 cm unterhalb des Haaransatzes erstreckt, und welcher in symmetrischer Weise von zwei geraden Linien begrenzt wird, welche von den beiden Insertionen des Unterkiefermuskels ausgehen. Es scheint, als ob dieser große Fleck das Ergebnis der Konfluenz vieler kleinerer Flecke wäre, obgleich es nicht



möglich ist, die Stellen der Konfluenz festzustellen, weil es nicht leicht ist, in irgendeinem Punkte die Grenzen der mutmaßlichen kleineren Plaques zu bestimmen, welche miteinander konfluieren konnten. In der Tat zeigt dieser große Herd nicht das Aussehen mehr oder weniger runder Figuren, keine mehr oder weniger einander berührenden oder miteinander verschmolzenen Kreise, keine girlandenförmigen polycyclischen Umrisse. In seinem Inneren zeigt dieser große Herd, der rechtwinklig angelegt und stark gerötet ist, und zwar besonders in seinen zentralen Partien, eine ausgesprochene Verdickung der Gewebe, eine stark infiltrierte, teilweise mit Einrissen versehene, an anderen Punkten mit kleinen Bläschen-Pusteln besetzte Haut. An anderen Stellen, genauer gesagt an den Randpartien des großen Herdes, finden sich kleine, wenig adhärente Schuppen von schmutzigweißer Farbe und hier und da auf dem verdickten und infiltrierten Gewebe bräunlich gefärbte kleine Krusten. Die Ränder des großen Herdes sind nicht gut abgegrenzt und von dem benachbarten Gewebe scharf zu trennen; sie gehen allmählich in dasselbe über. Sie sind von bräunlicher Farbe, teilweise mit kleinen Bläschen-Pusteln bedeckt; teilweise sitzen auf ihm leicht ablösbare Krusten.

Subjektiv empfindet der Patient das Gefühl einer Umschnürung des Halses und ein lästiges, juckendes Gefühl des Gewürgtwerdens, wie sich auch leicht aus den deutlichen Spuren ersehen läßt, die die Nägel bei der rücksichtslosen Mißhandlung dieser Hauterscheinungen hinterlassen haben.

Einen ganz gleichen, geröteten, verdickten, harten, runzligen infiltrierten Herd beobachtet man an der inneren Dorsalgegend der linken Faust. Er hat die Größe eines Skudos; es handelt sich um einen großen Plaque von rundlicher Form, den an einigen zentralen Punkten kleine Bläschen-Pusteln krönen und an dessen Randpartien kleine, wenig adhärente Schuppen von schmutzigweißer Farbe sitzen. Die Ränder sind erhaben, hart, bräunlich, blutend durch das wiederholte Kratzen, an einigen Punkten von Blutgerinsel von schwärzlicher Farbe bedeckt. Die umliegenden Gewebe weisen normale Farbe auf.

Untersuchung des Urins: Spezifisches Gewicht 1022. Reaktion schwach sauer. Nicht bestimmbare Mengen von Zucker. Die mikroskopische Untersuchung ergibt einige Krystalle von oxalsaurem Kalk, einige Zylindroide, epitheliale abgeschilferte Zellen, welche offenbar aus den ersten Harnwegen stammen, keine aus den Nieren stammende Elemente.

Blutuntersuchung: Wassermannreaktion absolut negativ.

Die Hauterkrankung, über die wir oben berichtet haben, läßt in der Tat die klinischen Charaktere missen, welche es gestatten, auf direktem Wege mehr oder weniger leicht eine Dermatose von einer

anderen zu trennen. Sie zeigt in ihrem Aussehen weder die Verteilung noch die eigene klinische Objektivität einer bekannten typischen Hauterkrankung, vielleicht auch deshalb, weil die traumatische Wirkung des wiederholten Kratzens, die ungeeignete Behandlung, eine sekundäre Infektion sie so verändert und die Einfachheit der Charaktere der beginnenden Hauterkrankung so umgewandelt haben, so daß diese nach einem längeren Zeitabschnitt einen Anblick darbietet, der einer wohlbegründeten Hauterkrankung nicht entspricht. Indem wir daran dachten, daß die Hauterkrankung unseres Patienten wegen ihres stark pruriginösen Einschlags parasitär sein müßte, fühlten wir uns im ersten Moment veranlaßt, an die Möglichkeit verschiedener anderer Hauterkrankungen zu denken und uns zu überlegen, ob sie mit der vorliegenden Erkrankung gemeinsame Züge aufwiesen. So dachten wir an ein seborrhoisches Ekzem, an einen Lupus erythematosus, an ein Eczema numulare, an eine syphilitische Erkrankung, an eine Folliculitis agminata usw.; aber die Symptomatologie, der Verlauf und die verschiedenen phänomologischen Kriterien aller dieser in Betracht kommenden und doch von der oben beschriebenen Hautaffektion so verschiedenen Krankheiten ließen uns unbefriedigt, so daß wir schließlich zu dem Schlusse kamen, daß eine der genannten Erkrankungen für unseren Fall nicht in Betracht käme.

Einzig und allein die Folliculitis agminata konnte wegen der Identität der Krankheitserscheinungen, wegen der Ausdehnung der Erkrankung, der Infiltration, der Härte der Gewebe, der lebhaften Entzündung, der Anwesenheit kleiner Bläschen und Pusteln, der Verdickung und Erhebung der Randpartien nicht leicht von der oben beschriebenen Dermatose getrennt werden; der heftige Juckreiz der Hauterkrankung unseres Patienten ließ uns aber uns mit der Diagnose Folliculitis agminata nicht zufriedengeben und veranlaßte uns zu weiteren Untersuchungen.

Zur Behebung der Zweifel über die Diagnose der fraglichen Hauterkrankung erschienen uns mikroskopische und kulturelle Untersuchungen notwendig, und diese ergaben uns folgende Resultate.

Mikroskopische Untersuchungen: Es wurden mit einem scharfen und sterilisierten Messer Abkratzungen von dem Herd von der Hinterseite des Halses und von dem der linken Hand ohne weitere Desinfektion dieser Teile vorgenommen und das abgekratzte Material in drei sorgfältig sterilisierte Uhrgläser gebracht. Von diesem Material wurde ein Teil in Uhrgläser mit 40 proz. Kalilauge zur sofortigen Untersuchung gebracht; ein anderer Teil wurde zu kulturellen Untersuchungen verwendet. Einige Präparate wurden ungefärbt, andere nach Färbung mit Eosin untersucht. Die mikroskopische Untersuchung verschiedener Präparate von dem Material beider Herde ergab iden-

tische Resultate: es fanden sich in ihnen große, charakteristische, nicht sehr zahlreiche, abgerundete Sporen, einige linear angeordnet, andere in kleinen stets rundlichen Häufchen, vereinigt; außerdem ließen sich leicht fadenförmige, wenig verzweigte, voneinander getrennte Mycelien feststellen.

Kulturelle Untersuchungen: Das gewonnene in sterilisierten, Uhrgläsern aufbewahrte Material wurde einen Tag nach der Entnahme in Röhrchen mit Glukose und Maltoseagar nach den Vorschriften Sabourauds gebracht. Wir erhielten die typischen Kulturen des Trichophyton violaceum. Sie waren schon in den ersten Tagen erkennbar an ihrer Entwicklung; die Bestätigung erfolgte durch die vollkommen entwickelte Kultur des pathogenen Pilzes. Die Entwicklung dieses Parasiten war langsam; die Kolonien zeigten eine deutlich violette Farbe und eine glänzende und gefurchte Oberfläche mit einer deutlich sichtbaren zentralen Erhebung. Nach und nach, während die Kolonien älter wurden, wurden sie deutlicher, üppiger, feuchter, niedriger, während die violette Farbe schwächer wurde, um schließlich zu verschwinden.

Die mikroskopischen Untersuchungen also und die kulturellen Prüfungen entschleierten die parasitäre Natur einer Dermatose, welche — klinisch — nicht die diagnostischen Eigenheiten darbot, um sicher festgestellt zu werden.

Es ist also nicht wunderbar, daß wir bei der eigenartigen und anormalen objektiven Natur der von uns untersuchten Hauterkrankung, bei den differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zuerst verschiedene Dermatosen in Betracht zogen, die einige klinische Verwandtschaftszüge zu der uns vorliegenden Erkrankung aufwiesen. Wir waren aber von der Annahme dieser unserer Dermatose mehr oder weniger nahestehenden Erkrankungen für unseren Fall nicht befriedigt; keine von diesen ließ uns zu einer Sicherheit in der Diagnose kommen; um die Zweifel zu beheben, griffen wir zu den mikroskopischen Untersuchungen und zum Kulturverfahren, um aus diesen eine unzweifelhafte Antwort zu erhalten. Und die Antwort, die wir erhielten, war eine klare: Die mikroskopischen Untersuchungen haben unserer Erkrankung das Siegel einer Trichophytie der Haut aufgedrückt.

Diese notwendigen Untersuchungen haben nicht allein die parasitäre Natur der Dermatose unseres Patienten durch die Feststellung des pathogenen Pilzes festgestellt: sie haben auch die Spezies des Trichophytons feststellen lassen, welcher die Ursache der Dermatose war, nämlich die des Trichophyton violaceum.



Über die Differentialdiagnose der mechanisch bedingten Blasenausschläge,

mit Beiträgen zur Kasuistik der sog. Epidermolysis bullosa (Bullosis mechanica symptomatica und Bullosis spontanea congenita) und der hereditären Dermatitis herpetiformis.

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Mit 3 Textabbildungen

(*Eingegangen am 29. September 1921.*)

Erfahrungen, welche wir an ein paar eigenen Fällen machen konnten, zeigten uns recht eindringlich die Schwierigkeiten, die sich nicht selten bei dem Versuch ergeben, die sog. Epidermolysis bullosa, besonders ihre dystrophische Form, von den Atrophien, den Keratosen und dem Pemphigus abzugrenzen. Auch in der Epidermolysisliteratur werden diese Schwierigkeiten immer wieder betont. Noch nirgends aber wurde versucht, genau festzustellen, worin die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten liegen, eine scharfe Formulierung der Fragen zu geben, von deren Beantwortung sie abhängen, und damit die Möglichkeit einer besseren Abgrenzung der mechanisch bedingten Blasenausschläge untereinander und gegenüber verwandten Dermatosen anzubahnen.

Unter der Bezeichnung Epidermolysis bullosa werden „recht verschiedene Krankheitsbilder", die „das hereditäre Moment und die Neigung zur Blasenbildung auf geringfügige mechanische Reize hin" (Ehrmann und Fick) miteinander gemeinsam haben, zu einer klinischen Einheit zusammengefaßt. Die „richtige pathogenetische und symptomatische Benennung" (Brocq) für diese Gruppe gibt deshalb der von Blumer geprägte Ausdruck „hereditäre Neigung zu traumatischer Blasenbildung"; das veranlaßte mich dazu, das in Rede stehende Leiden in einer früheren Arbeit Bullosis mechanica (mechanisch bedingter Blasenausschlag) zu nennen, nachdem ich hatte darlegen können, daß der Ausdruck Epidermolysis wahrscheinlich anatomisch-histologisch falsch ist. Soweit nämlich die bis jetzt vorliegenden, wenig zahlreichen Beobachtungen uns zu einem Urteil über die Histologie der



Bullosis mechanica berechtigen, führen sie uns zu der Anschauung, daß die Blasenbildung bei der dystrophischen Form durchschnittlich in einer tieferen Hautschicht stattfindet als bei der einfachen Form, und daß bei der letzteren oft gar keine Epidermolysis, sondern nur eine Akantholysis oder Keratolysis vorliegt. Das als Bullosis mechanica zu bezeichnende Krankheitsbild enthält aber auch ätiologisch differente Krankheitsprozesse, wie ich gleichfalls schon früher ausführte. Dennoch ist die Aufstellung und Fixierung dieses Krankheitsbildes genau so wenig überflüssig, wie etwa diejenige des Herpes zoster, der ja auch aus sehr verschiedenen Ursachen heraus entstehen kann.

Die Bullosis mechanica beweist also trotz aller klinischen, histologischen und ätiologischen Verschiedenheiten im einzelnen ihre Eigenart in erster Linie durch Blasenbildungen, welche durch leichte mechanische Reize bedingt sind. Dazu kommt als zweites diagnostisches Zeichen die Heredität; daher die Namen Dermatose bulleuse „héréditaire et traumatique" (Hallopeau) oder Pemphigus „hereditarius et traumaticus" (Coffin). Es kommt aber nicht so sehr auf die Heredität an, die ja oft weder zu beweisen noch auch auszuschließen ist (z. B. bei rezessiver oder polyider Vererbung), als auf den kongenitalen Charakter, d. h. darauf, daß das Leiden bei der Geburt „manifest oder in der Anlage vorhanden" (Martius) ist, wobei die Frage, ob das Leiden in jedem Falle idiotypisch bedingt ist, zunächst noch offen bleiben kann. Brocq verlangt deshalb zur Diagnose des Leidens nicht den Nachweis der „Heredität", sondern nur den des kongenitalen Auftretens. Als drittes, zur Diagnose wichtiges Moment fügt sodann Brocq noch eine Eigenheit hinzu, die in den meisten anderen Lehrbüchern übergangen wird, uns aber doch besonders wichtig erscheint: die im übrigen gute Gesundheit der Patienten, also die quoad vitam günstige Prognose.

Von den Krankheitsbildern, die sich auf diese Weise abgrenzen lassen, gibt es zwei typische klinische Formen, die zum Teil auch histologisch und ätiologisch charakterisiert sind: die zuerst von Goldscheider (1882) beschriebene Bullosis mechanica simplex und die zuerst in den Arbeiten von T. Fox (1879) und Herzfeld (1893) als eigenes klinisches Syndrom erkennbare Bullosis mechanica dystrophica.

Neben diesen typischen Formen von Bullosis mechanica gibt es atypische, die aber trotzdem die oben geforderten diagnostischen Kennzeichen (1. mechanisch bedingte Blasen, 2. kongenitale Genese, 3. quoad vitam günstige Prognose) aufweisen. Die Atypien bestehen in diesen Fällen im wesentlichen in Besonderheiten der Lokalisation; hierhin gehört ein Fall Bettmanns, der eine Kombination der beiden typischen Formen darstellt (an den oberen Extremitäten dystrophische, an den unteren einfache Form).



Nun sind aber auch Fälle berichtet worden, die Atypien in einer viel grundsätzlicheren Weise darbieten, da bei ihnen eins der genannten diagnostischen Grundkriterien vermißt wird. Unbekannt ist das für das dritte Kriterium, die quoad vitam günstige Prognose. Das zweite Kriterium (kongenitales Auftreten) wird aber durchaus nicht von allen Fällen erfüllt. Schon Blumer äußerte, daß das Leiden, selbst da, wo es unzweifelhaft auf eine angeborene Anlage zurückzuführen ist, lange Zeit latent bleiben kann, was leicht den Glauben erwecke, die Krankheit sei während des Lebens entstanden. Brocq kam darum zu dem Schluß, es sei vielleicht nötig, eine Unterabteilung zu machen, und er wollte infolgedessen die Fälle trennen in solche, die seit der Geburt bestehen, und solche, die später auftreten. Die Trennung wird gelegentlich schwer sein, denn die Bullosis mechanica ist nur selten wirklich angeboren und kann anscheinend in jedem Alter auftreten. Trotzdem wird man auf die Unterabteilung, die Brocq fordert, nicht völlig verzichten können, da die Gegensätzlichkeit zwischen der gewöhnlichen Epidermolysis und ihren wirklichen Spätformen klinisch zu stark in die Erscheinung tritt. Dementsprechend haben Wise und Lautmann der „acquirierten Form" der Bullosis mechanica eine eigene Publikation gewidmet. Die Bezeichnung als „acquirierte Form" ist dabei allerdings irreführend, denn das „Erworbene" bildet unserem medizinischen Sprachgebrauch nach vielfach einen Gegensatz zu dem in der Anlage vorhandenen, und unter den tardiven Formen der Epidermolysis gibt es unzweifelhaft Fälle, die ätiologisch mit den kongenitalen vollkommen übereinstimmen. So berichtet Török, bei dessen Fällen es sich um eine absolut sichere dominant erbliche Bullosis mechanica simplex handelt, daß bei zwei mit der pathologischen Erbanlage behafteten Weibern der von ihm beobachteten Familie das Leiden erst im 21. bzw. 17. Lebensjahre manifest wurde. Ich würde deshalb, wenn man diese Form der Epidermolysis auch terminologisch hervorheben möchte, die Bezeichnung Bullosis mechanica tarda vorziehen, da sie nicht das Fehlen einer angebornen Anlage präjudiziert, sondern im Gegenteil das (sichere oder wahrscheinliche) Vorhandensein einer solchen nahelegt. Denn wenn man schon den spät auftretenden Formen eine Sonderstellung zuweisen will, muß man vor allem vermeiden, sie mit denjenigen Fällen zusammenzuwerfen, die einer ganz bestimmten äußeren Ursache zu verdanken sind (wenn auch in einzelnen Fällen möglicherweise auf Grund einer erblichen Idiosynkrasie), die also in Wirklichkeit als „acquiriert" bezeichnet werden könnten.

Das sind die Fälle, die ich, um ihre klare begriffliche Abtrennung zu erleichtern, als Bullosis mechanica neurotica (oder neurotico-traumatica) und als Bullosis mechanica toxica bezeichnen möchte. Was die erstere anlangt, so ist ihre Existenz allerdings noch nicht völlig

gesichert. Immerhin hat Buschke im Anschluß an eine Epidermolysisdemonstration mitgeteilt, daß er einen Soldaten gekannt habe, der nach einer Kontusion am Unterschenkel dauernd Blasen bekam; und Silbley kennt einen Fall, bei dem ein Leiden, das er für Epidermolysis hält, auf ein Trauma hin entstand. Beide Autoren haben es allerdings anscheinend unterlassen, sich des Näheren darüber zu äußern, ob die von ihnen beobachteten Blasen auch sicher mechanisch bedingter Natur waren. Das ist aber gerade der diagnostisch wichtigste Punkt. Denn waren sie das nicht, dann müssen wir diese Fälle einfach jenem bekannten Krankheitsbilde des Pemphigus neurotico-traumaticus zuzählen, bei dem im Anschluß an organische Nervenleiden (besonders Syringomyelie und periphere Neuritis) oder ausgehend von einer Narbe ein pemphigusartiges lokalisiertes Exanthem entsteht, das zu der Bullosis mechanica gar keine Beziehungen hat, da seine Einzeleffloreszenzen ohne die Mitwirkung mechanischer Momente zustande kommen.

Fast ebenso unsicher sind vorläufig noch unsere Kenntnisse über die durch medikamentöse, toxische und autotoxische Wirkung bedingten Epidermolysen. Stühmer hat einen jungen Mann beobachtet, der 8 Tage nach einer Jodoform-Wundbehandlung auf mechanische Reize hin („schon festes Zufassen mit der Hand") auf unverändertem Grund Blasen bekam, die mit langdauernder Pigmentierung und Atrophie abheilten. Nach $^1/_2$ Jahr soll Heilung eingetreten sein. Wir beobachteten, wie ich schon in einer früheren Arbeit erwähnte, eine ganz ähnliche Neigung zu traumatischer Blasenbildung an den unteren Extremitäten eines Patienten, bei dem dieser Zustand wahrscheinlich die Folge einer Arsenintoxikation war. Bloch teilt kurz mit, daß er eine typische Epidermolyse bei einem Patienten auftreten sah, als dieser durch eine Hodgkinsche Krankheit herunterkam (Arsenmedikation?). Vielleicht hat hierzu auch der „Decubitus bullosus" Beziehungen, den Hebra unter Verbänden, Korsetts usw. bei Typhuskranken beobachtete. Auch bei Sepsis und moribunden Cholerakranken (Rosenthal) kommt eine so große Widerstandslosigkeit der Haut gegen mechanische Insulte vor, daß sie bei festem Zufassen, wenn auch meist ohne daß es zu Blasenbildung kommt, in Fetzen abrutscht.

Alle bis hierher kurz umrissenen Formen von Bullosis mechanica hatten das Gemeinsame, daß bei ihnen die mechanisch bedingten Blaseneruptionen mit oder ohne Folgeerscheinungen die einzige Äußerung der Hautkrankheit darstellten. Gelegentlich aber sind mechanisch bedingte Blasenausschläge mit anderen Dermatosen kombiniert, und zwar kommen hier in erster Linie in Betracht: andere bullöse Exantheme, Atrophien und Keratosen. Die Bullosis mechanica ist in solchen Fällen also nur eine Teilerscheinung, ein Symptom eines komplizierter zusammengesetzten Krankheitsbildes.



Diese Bullosis mechanica symptomatica scheint bei den verschiedensten bullösen Exanthemen vorzukommen. Von den Jod- und Bromausschlägen ist mir allerdings nichts dergleichen bekannt; vom Erythema exsudativum multiforme aber berichtet Fordyce, daß er einen Fall gesehen habe, in dem diese Dermatose zusammen mit Purpura im Anschluß an eine Handwurzelentzündung auftrat und mit Bildung von Blasen einherging, die zum Teil allerdings spontan, zum anderen Teil aber als Folge von Traumatismen entstanden. Von Variola beobachtete Tièche einen Fall, in dem das Exanthem überall dort stärker hervortrat, wo ein Druck bestanden hatte, z. B. am Rücken. Ich untersuchte einen typischen Fall von Hydroa vacciniforme, in dem es mit der von mir angegebenen Methode gelang, Blasen in weniger als $^1/_4$ der beim Normalen erforderlichen Mindestzeit mechanisch zu provozieren (10, 8, 7, 10 Kratzstriche). Auch von der Dermatitis herpetiformis wird angegeben, daß in manchen Fällen die Ellbogen, die Ulnarseite des Unterarmes, die Knie, die Trochanteren, die Schulterblätter und der Hals besonders bevorzugt werden, Stellen also, die leichten traumatischen Einwirkungen in besonders hohem Grade ausgesetzt sind. In schweren Fällen erzeugt nach Darier jeder schwache Druck eine Blase. Rosenthal konnte bei einem Patienten während der Attacken das Nikolskysche Phänomen auslösen, in den Intervallen entstand durch Reiben nur eine Urticaria factitia. (Vgl. hierzu auch den anderen Fall Rosenthals: Diagnostisch nicht ganz sichere Dermatitis herpetiformis, akut beginnend, mit allmählich nachlassender Neigung zu mechanischer Blasenbildung.) Ich selbst konnte an den zwei von mir untersuchten Dermatitis herpetiformis-Fällen experimentell (mit meiner Methode) keine gesteigerte Neigung zu mechanisch bedingter Blasenbildung feststellen; die Fälle zeigten allerdings auch keine Bevorzugung der Druckstellen.

Seit langem bekannt ist das gelegentliche Auftreten einer symptomatischen Bullosis mechanica beim Pemphigus. Wenn auch Hutchinsons Ansicht, nach der die Neigung zu mechanischer Blasenbildung geradezu ein Charakteristicum für den Pemphigus ist, zu weit geht (in Hutchinsons Fällen handelte es sich offenbar gar nicht um Pemphigus, sondern um Epidermolyse); wenn auch die Bevorzugung bestimmter Lokalisationen, z. B. der Streckseiten, beim Pemphigus selten ist (Spiegler): so gibt es doch auch einzelne Fälle, in denen Kleidungsdruckstellen und die einer Maceration unterworfenen Hautfalten anscheinend besonders leicht befallen werden, und in denen „mechanische Reize eine lokale Blasenbildung zu begünstigen scheinen" (Bettmann). Darier sagt sogar ganz allgemein, daß die Hautfalten sowie die einem Druck ausgesetzten Hautstellen (Glutäen, Schulter-

blätter, Trochanteren, Knie, Fersen, Ohren) Prädilektionssitze der Eruptionen sind, und daß, wie bei der Epidermolyse und bei schweren Dermatitis herpetiformis-Fällen „jeder schwache Druck eine Blase erzeugt". Als besonderes Beispiel möchte ich einen Fall Koebners heranziehen, in dem es sich um einen, nach einem Scharlach auftretenden, universellen Pemphigus circinatus bei einem 46jährigen Mann handelte, bei dem „jeder Druck" Blasen hervorrief (Stiefel am Fußrücken, Coitus an der Glans). Noch instruktiver ist der Fall von C. Fox, in dem ein typischer Pemphigus bestand, der während der letzten Gravidität sich sehr verschlimmert hatte, und nach dessen Ablauf auf jeden Hautreiz, gleichviel an welcher Stelle des Körpers, und ebenso auf den Schleimhäuten der Mundhöhle und der Conjunctiva meist schlappe Blasen entstanden, die Atrophien mit Epidermiscysten zurückließen. Dagegen gehört der andere, von Koebner in diesem Zusammenhang angeführte Fall (an eine diffuse inveterierte Psoriasis sich anschließender Pemphigus) nicht hierher, da bei ihm von einer mechanischen Genese der Blasen nichts berichtet wird. Aus diesem Grunde ist auch die Erfahrung Koebners, daß im Gefolge chronischer Hautleiden öfters erworbene Blasenbildung eintritt, hier nicht zu verwerten, da es zweifelhaft bleibt, ob Koebner damit wirklich traumatische Blasen gemeint hat.

Noch viel komplizierter werden die Verhältnisse, wenn wir uns den Kombinationen von Bullosis mechanica mit nicht-bullösen Hautaffektionen zuwenden. Die größte differentialdiagnostische Schwierigkeit macht die Vereinigung einer Neigung zu mechanisch bedingter Blasenbildung mit Atrophien der Haut. Denn Atrophien sind bei der typischen Bullosis mechanica dystrophica ziemlich regelmäßig vorhanden. Allerdings wird bei der typischen dystrophischen Epidermolyse „ausdrücklich betont, daß die Atrophien sich den Blasen anschließen" (Jadassohn). Im einzelnen Fall ist aber die Entscheidung zuweilen schwierig. Freilich können auch disseminierte Atrophien und Pigmentierungen gelegentlich als Folge früherer Blasen zurückbleiben, und in diesem Sinne sind wohl manche der hierher gehörigen Fälle aufzufassen (z. B. Adrian, T. Fox, Grünfeld, Herzfeld, Lesser, Petrini, Török). Es gibt aber daneben auch einzelne Fälle, in denen man die Atrophien durch die Blasenbildung kaum zu erklären vermag. In dem unten mitgeteilten eigenen Fall ist das gewiß nicht möglich. Auch die hypothetische Annahme, daß dann die Atrophien durch Blasenäquivalente in der Haut entstanden seien, hilft, worauf schon Jadassohn hinwies, kaum über die Schwierigkeiten hinweg. Trotzdem pflegen aber die Autoren in diesen Fällen irgend einen kausalen Zusammenhang zwischen Atrophie und Blasen anzunehmen, da ja die Vorstellung, daß es sich um eine rein zufällige Kombination von



Bullosis mechanica mit genuiner Hautatrophie handle, bei der Seltenheit beider Dermatosen auch nicht ohne weiteres angängig ist. Man wird deshalb kaum auf Widerspruch stoßen, wenn man auch für diese Fälle die mechanische Blasenbildung als eines der Symptome eines kombinierten Krankheitsbildes auffaßt und folglich auch hier von einer Bullosis mechanica symptomatica spricht. Dieser Ausdruck besagt zwar, daß die Atrophien nicht einfach Folge der Blasen sind, er präjudiziert aber nicht, daß umgekehrt die Blasen eine sekundäre Folge der Atrophien sein müßten.

Solche Fälle von Bullosis mechanica symptomatica bei Atrophien sollen nun schon lange bekannt sein und man hat sie sogar als „formes frustes" der Epidermolyse oder als „3. Form der Epidermolyse (Vidal, Hallopeau)" bezeichnet. Die Aufstellung dieses Krankheitsbildes stützte sich ganz vornehmlich auf 2 Fälle, die Vidal und Hallopeau 1889 und 1890 demonstriert haben. In der Beschreibung dieser Fälle widerspricht aber nichts der Auffassung, daß es sich in beiden einfach um gewöhnliche Bullosis mechanica dystrophica handelt, und zwar waren das die ersten Fälle dieses Leidens, die auf dem Festland überhaupt gesehen wurden.

Die Beschreibung Vidals gibt in allen wichtigen Punkten das typische Bild der Bullosis mechanica dystrophica. Einen Monat nach der Geburt mit Blasen an den Fersen beginnendes Leiden, Lokalisation an den Knien, Ellbogen, Fuß- und Fingergelenken (der Vergleich mit „schuppenden Psoriasisplaques" ist für die Ellbogen- und Knieatrophien der dystrophischen Epidermolyse verständlich), starke Nageldystrophien, die in demselben Sinne wie die anderen Erscheinungen „kongenital" sind, d. h. sie haben sich im Laufe des ersten Lebensjahres eingestellt. Das einzige Moment, das über das Bild der dystrophischen Epidermolyse hinausgeht, ist die Angabe, daß die Haut allgemein etwas runzlig ist; damit ist aber natürlich nicht viel anzufangen. Andererseits scheinen bei flüchtiger Beurteilung zwei diagnostische Kriterien zu fehlen: Vidal redet auffallend wenig von Blasen und sagt folglich auch nichts über deren eventuelle mechanische Genese. Man ist aber gezwungen, beide Momente auf Unvollkommenheiten in Vidals Bericht zurückzuführen. Denn woher hätte Besnier sonst das Recht genommen, in der Diskussion den Fall als Ichthyose à poussées bulleuses anzusprechen, wenn die Blasen nicht mehr, als Vidals Bericht vermuten läßt, in die Erscheinung getreten wären! (Vgl. v. Düring.) Ja, Hallopeau geht sogar so weit, daß er die Efflorescenzen des Vidalschen Falles sämtlich einfach für Folgen von Blasen erklärt. Es ist deshalb nicht berechtigt, wenn Luithlen schreibt, in Vidals Fall hätten Blasen „überhaupt nur im ersten Lebensmonate auf den Fußsohlen" bestanden. Vidal sagt nur, daß sie daselbst begonnen haben; daß sie auch sonst bestanden haben, muß nach den Bemerkungen Besniers und Hallopeaus angenommen werden, und daß sie später nachließen, ist nichts besonderes, da das bei den verschiedensten Epidermolysisformen beobachtet wurde. Ebenso aber ist es mit der mechanischen Genese dieser Blasen. Daß dieses wichtige Moment nicht ausdrücklich hervorgehoben, ja vielleicht übersehen wurde, ist selbst bei einem Dermatologen vom Range Vidals nicht so verwunderlich; man darf nicht vergessen, daß damals das Problem der mechanischen Blasenbildung, soweit Fälle mit trophischen Störungen in Betracht kamen, überhaupt



noch nicht aufgetaucht war. Daß die Läsionen wirklich mechanisch bedingt waren, legt schon die absolut typische Lokalisation der Krankheitsherde sehr nahe; fast zur Sicherheit aber wird diese Auffassung, wenn wir lesen, wie Hallopeau, der den Einfluß äußerer Gewalteinwirkungen auf das Erscheinen der Blasen bei seinem Falle eigens betont (wenn auch charakteristischerweise, ohne diesem Punkt eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen!), beide Fälle ohne weiteres für identisch, nämlich für „une espèce morbide nouvelle" erklärt.

Wir haben also entschieden das Recht, den Fall Vidals als eine gewöhnliche Bullosis mechanica dystrophica aufzufassen.

Ganz analog liegen die Verhältnisse bei dem gleichfalls historisch gewordenen Fall Hallopeaus. Hier traten von der 6. Woche an Blasen, anfangs disseminiert über den ganzen Körper, später nur mehr an den Extremitäten auf. Die Lokalisation bevorzugte diejenigen Stellen, „an denen mit Vorliebe bullöse Erytheme und toxische Eruptionen entstehen", d. h. es waren besonders die Streckseiten, Knöchel, Hände und Füße befallen, die Beugen waren frei; die Schleimhaut des Mundes war mitbeteiligt. Die mechanische Genese der Blasen wird von Hallopeau bezeugt, ebenso die Tatsache, daß die vorhandenen Nageldystrophien durch die Blasen bedingt waren. Epidermiscysten waren vorhanden. Bis hierher ist der Fall absolut typisch; an dem charakteristischen Bilde der Bullosis mechanica dystrophica fehlt nichts. Das Einzige, was darüber hinausgeht, ist eine sonderbare Angabe des Patienten, nach der die Blasen in Schüben mit etwa 14tägigen Intervallen auftreten sollen. Ich glaube aber, daß es sehr unrichtig wäre, dieser Angabe wegen auf die Diagnose eines typischen Leidens zu verzichten, denn sie steht im Widerspruch zu den Beobachtungen, die Hallopeau selbst an dem Patienten während seines Hospitalaufenthalts machen konnte. Hallopeau sah, daß kontinuierlich neue Blasen entstanden, nur einmal wurde ein Blasenausbruch am Sternum beobachtet, für den aber mechanische Genese nicht ausdrücklich in Abrede gestellt wird. Es ist sehr charakteristisch, daß auch die Diskussionsredner, die im Anschluß an Hallopeaus Demonstration angeben, diagnostisch identische Fälle gesehen zu haben (Besnier, Hardy), das typische Bild der Bullosis mechanica dystrophica, wenn auch in aphoristischer Kürze schildern: Manifestation bald nach der Geburt, Entstehung im Anschluß an Reibung und Traumen, Zurückbleiben von Narben.

Will man also unter der sog. „3. Form der Epidermolysis" nicht einfach eine typische Bullosis mechanica dystrophica mit im Alter etwas nachlassender Blasenbildung, sondern wirklich une espèce morbide nouvelle verstehen, nämlich ein Leiden, bei dem die trophischen Störungen im Vordergrund stehen, und die Blasen nur ein Symptom des Gesamtleidens darstellen, dann ist sie, so wie sie historisch geworden ist, eine Fabel. Trotzdem aber scheint sie ihre Realität zu haben. Denn wir hatten Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der bis jetzt wohl als Unikum dasteht, und der anscheinend die bisher mehr theoretisch geforderte als empirisch sichergestellte Atrophia cum bullosi mechanica symptomatica konstatieren ließ.

Es handelt sich um ein 10jähriges, grazil gebautes, sehr aufgewecktes Mädchen, dessen Eltern und Geschwister (Brüder von 11 Jahren und 6 Monaten) gesund sind. Die Eltern sind nicht blutsverwandt, stammen aus Schlesien. Die Patientin wurde nach Aussagen ihrer Mutter, einer Gast- und Landwirtsfrau, als Siebenmonatskind geboren und bekam im ersten Lebensjahre in der Nabel-



gegend, in den Achseln, zwischen den Beinen und am Halse offne Stellen, die auf Byrolinsalbe abheilten. Das Gesicht blieb immer verschont. Die scheckige Verfärbung der Haut, die jetzt besteht, entstand allmählich, an den Händen und Füßen etwa im 5. Lebensjahr. Besonderer Einfluß der Sonnenbestrahlung wurde nicht beobachtet. Gleichzeitig mit der Braunfärbung oder einige Zeit später traten an Händen, Füßen und Knieen gelegentlich Blasen auf. Die Blasen entwickeln sich entweder scheinbar spontan oder als Folge von leichten Traumen. Die Haut soll gegen Verletzung sehr empfindlich sein; wo die Patientin sich stößt, soll die Haut „in Fetzen abfliegen". Etwa seit dem 7. oder 8. Lebensjahr wurde das Auftreten von warzigen Bildungen an den Füßen beobachtet, die ein oder zweimal auf „Besprechen" vergingen (also spontan wieder verschwanden). Die Blasen und Verhornungen sind im Sommer, wenn die Patientin barfuß geht, am schlimmsten. Baden und Bürsten der Beine mit Seife soll günstig wirken.

Status: Das Kind sieht nicht krank aus, hat normale Temperatur, gesunde innere Organe, negative WaR., im wesentlichen normalen Blutbefund (Poly 42%, Lympho 49%, Eo 4%, Mono 2%, Übg. 3%). Der Pirquet ist stark positiv. Es besteht eine Struma. — Haar dunkelblond, schlicht; Iris dunkelbraun.

Es bestehen ausgedehnte scheckige Pigmentierungen. Im Gesicht sind besonders befallen die Stirn (an der Haargrenze), die Umgebung des Mundes, besonders das Kinn, ferner der Hals. In die hyperpigmentierten Flächen sind zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße, mäßig scharf begrenzte, hellere, aber nicht absolut depigmentierte Flecken eingesprengt. Auf den Wangen zahlreiche Teleangiektasien. Unregelmäßig gestippte Pigmentierung auch an der unteren und seitlichen Umgebung der Augen, auf den Augenlidern, auf der Nase. Die Pigmentierung des Halses und der Schultern erstreckt sich vorn etwas weiter herab als hinten und ist auf der Brust nach unten scharf begrenzt in einer horizontalen Linie, die 2 Fingerbreit höher liegt als der Beginn der vorderen Achselfalte. Nabel auffallend dunkel; Nates, Inguinalbeugen und Rückseite der Oberschenkel zeigen die gleiche Pigmentverteilung wie Hals und Gesicht, wenn auch etwas weniger ausgesprochen. Sehr deutlich ist aber die Scheckung an den Unterarmen und Unterschenkeln. Umgebung des Olecranon besonders dunkel pigmentiert. Dorsale und ulnare Fläche der Unterarme deutlich fleckweise unterpigmentiert, volar und radial überwiegt, wie an der Stirn, die diffuse schmutzigbraune Pigmentierung, in die nur vereinzelt winzige helle Stippchen eingesprengt sind. An den Unterschenkeln lokalisiert sich die diffuse Pigmentierung über der Tibia und an der medialen Fläche, geht lateral mit eingesprengten Inseln ziemlich plötzlich in eine helle Zone, medial und hinten allmählich in feine Scheckung über.

Hand in Hand mit der Pigmentmarmorierung geht eine Atrophie der Haut. An den hyperpigmentierten Stellen besteht leichter Glanz und leichte Fältelung. Diese Zeichen sind besonders ausgeprägt auf den unterpigmentierten Flecken. Aber auch die Volarseiten der Unterarme machen einen leicht atrophischen Eindruck, ebenso Augenlider und Lippenrot. Ohren o. B. Zunge zeigt mehrere scharfe Falten, vor allem in der Mitte (Lingua plicata); Zähne o. B.; am l. Mundwinkel innen leichte Trübung der Schleimhaut. Zahnfleisch des Oberkiefers gewulstet. Conjunctiva o. B. Haare kurz, dünn, aber nicht abnorm. An den Ellbogen atrophische blaurote Stellen von gerade abgeheilten traumatischen Läsionen herrührend. Hand- und Fingerrücken blaurot, glänzend, Haut dünn, Hautfelderung stark vergröbert. An mehreren Fingernägeln ist der distale Teil der Nagelplatte gegenüber dem proximalen um eine Schicht verdünnt; der verdünnte Teil ist mit scharfer, transversaler, etwas zackiger Linie abgesetzt; Falz stellenweise eingerissen. Fingerkuppen mit hellen, trüben, gestichelten Hornmassen bedeckt. An den Palmae unregelmäßig begrenzte, bis markstückgroße Flächen



gestichelter, leicht getrübter Hornschicht. Ausgesprochene Hyperidrosis der Palmae, der Plantae (auch der Finger- und Zehenspitzen) und der Nasenspitze. Haut über den Knieen blaurot, atrophisch glänzend, mit vergröbertem Relief und einzelnen depigmentierten narbigen Flecken mit hyperpigmentiertem Saum. Fußrücken entsprechend den Handrücken verändert, wenn auch nicht ganz so ausgesprochen. Zehennägel leicht längs- und quergerippt; einzelne Nägel vom distalen Rand aus eine Strecke weit oberflächlich längsgespalten. Nur an 3 Zehen eine den Fingerkuppen entsprechende geringe Hyperkeratose. In den hyperidrotischen Achselhöhlen, zeitweise auch in den Ellbeugen schmutzig-braungrüne, in feiner Felderung angeordnete Hyperkeratosen; Kniekehlen frei. — Nirgends Epidermiscysten.

Zu dieser mit scheckiger Pigmentierung einhergehenden Atrophie treten nun Blasen, nach deren Eintrocknung die Blasendecke oder, falls diese abgeschoben ist, der Blasengrund sich zu starken, anfangs meist im Zentrum eingedellten Keratosen entwickelt. So zeigen die Hand- und Fingerrücken auf leicht scheckigem Grund bis talergroße, manchmal ovale, manchmal aber auch unregelmäßig konfigurierte, mäßig scharf abgesetzte, glatte, leicht erhabene Stellen, die blaugraurötlich verfärbt und oberflächlich verhärtet sind und beim Kratzen leicht schuppen. An diesen Stellen haben angeblich Blasen gesessen, deren Decke zum Teil abgegangen sein soll. An den Ellbogen eine ganze Anzahl halblinsen- bis über linsengroßer ähnlicher Herde; auf kurzdauernde Reibung keine Blasenbildung. Die Stellen sehen aus, als ob Blasen ohne Verlust ihrer Decke eingetrocknet wären; sie sollen sich aus Verletzungen entwickeln, die durch Hinfallen entstehen. Am r. Knie, medial, eine talergroße rundliche Stelle mit einem Zentrum aus normaler blaßrötlicher Haut, einem 1 cm breiten blauroten Saum mit starker Felderung; der Saum ist auf $^2/_3$ seines Umfangs mit grauweißen Schuppen bedeckt. Unmittelbar darunter ein pfenniggroßer gleicher Krankheitsherd, jedoch ohne Schuppen. Die Herde sollen aus Eiterblasen hervorgegangen sein, die durch Stoß entstanden waren, und deren Decke Patientin abgezogen hat. An anderen Stellen, z. B. auf dem r. Knie, ähnliche annuläre Herde, deren Zentrum nicht gerötet, und deren Saum nur hyperpigmentiert und manchmal auch stärker gefeldert ist. Auf den Fuß- und Zehenrücken mehrere rundlich begrenzte, linsen- bis talergroße, oberflächlich verhärtete Herde, teils wenig erhaben, schmutzigbraun und glatt, also einfachen Schwielen gleichend, teils mehr oder weniger papillomatösen Warzen ähnlich (Abb. 1 u. 2); einzelne dieser Herde sind im Zentrum eingesunken, wenige zeigen am Rand Reste eines Blasensaums. Auch an den Plantae entsprechende Keratosen, dort meist mit ganz glatter Oberfläche. Nach 14 Tagen haben sich die Keratosen des Fußrückens zentrifugal vergrößert und sind teilweise zu rhagadenartig zerklüfteten Hornmassen ausgeartet. Über den Strecksehnen der l. Großzehe eine linsengroße, sanguinolente, offenbar durch Reibung der Stiefel entstandene Blase. Auch sonst wurden vereinzelt Blasen beobachtet, die meist nicht ganz rund sind, teils sanguinolent und linsengroß (Handrücken), teils bohnengroß, dann meist eitrig mit sekundärer Entzündung (z. B. an Ellbogen und Knieen) oder bei noch bestehender Randrötung schon Übergang zu den beschriebenen Schwielen zeigend: oberflächliche Verhärtung, festes schwieliges Zentrum (z. B. an den Seitenflächen der Finger). Oft kommt es zu grober, lamellöser Abschilferung der Blasendecke; die Heilung erfolgt ohne Narben.

Auf Kohlenbogenlichtbestrahlung des Rückens gleichmäßige diffuse Pigmentierung. Die Versuche, über den Fingergrundgelenken Reibungsblasen zu provozieren, sind auffallend schmerzhaft. Die Reibungsblasen, die auffallend oft hämorrhagisch sind, entstehen 1 bis 2 Minuten nach dem Reiben auf einer meist deutlichen anämischen Quaddel. Mit der von mir früher angegebenen Methode erzielte



ich Blasen am 25. VI. nach 80 bzw. 140 Kratzstrichen (bei einem gleichaltrigen Kontrollknaben nach 140), am 8. IX. nach 100, 80, 130, 100, 140 bzw. 220 Kratzstrichen, am 12. XI. nach 43, 26, 46, 23, 30, 38 bzw. 20 Kratzstrichen. An den Stellen der artefiziell erzeugten Blasen entwikkelten sich keine Hyperkeratosen.



Abb. 1.

Histologischer Befund. Exzidiert wurde:

1. Die über den Strecksehnen der linken Großzehe beobachtete linsengroße Blase.

2. Stück aus einer nummulären, zentral eingesunkenen Hyperkeratose auf dem linken Fußrücken.

3. Aus der gleichen Hyperkeratose 14 Tage später, in welcher Zeit sie an der Oberfläche verruköser geworden war und sich zentrifugal vergrößert hatte.

Zu 1. Das Präparat zeigt an einer Seite normale Haut, an der anderen einen Teil einer oberflächlichen Blase.

Hornschicht normal, im allgemeinen nicht parakeratotisch. Am Rande der Blase verbreitert sie sich etwas, in ihr Zentrum schiebt sich eine parakeratotische Hornschicht ein, die gemeinsam mit ein paar Lagen an ihr hängender, schlecht färbbarer Stachelzellen die Decke der Blase bildet. Die Stachelzellen der Blasendecke mäßig mit Polynukleären und Rundzellen infiltriert, an einzelnen Stellen mit diesen Zellen vollgestopfte unregelmäßig geformte Hohlräume („Mikroabscesse"); an ihrer unteren Fläche, also gegen die Blase zu, werden die Stachelzellen von einer meist einschichtigen Lage sehr langgezogener Zellen begrenzt, in denen Kerne noch hie und da zu sehen sind. Sie gehen in ein fibrinoides Netz über, das mit massenhaften Erythrocyten vollgestopft ist; weiße

Blutkörperchen sind darin verstreut. Den Boden der Blase bildet wiederum eine dünne, meist zweischichtige Lage sehr lang ausgezogener Zellen, in denen hie und da ebenfalls langgestreckte Kerne angetroffen werden. Auf diese Zellagen folgen unmittelbar die blaßgefärbten Stachelzellen. — Die Blase ist also offenbar zwischen den obersten Lagen der Spinalzellschicht entstanden.

Keratohyalinschicht verbreitert sich nach der Blase zu auf 4 Lagen unter gleichzeitiger auffälliger Vergrößerung der Zellen. Unterhalb der Blase fehlt die Körnerschicht.


Abb. 2. (Aufgenommen 4 Wochen später als Abb. 1.)

Spinal- und Basalzellenschicht. Zellen vergrößert, schwach gefärbt, wenigstens in der oberen Hälfte. Darunter trifft man, und zwar vornehmlich in der tieferen Hälfte, folgende Gebilde an: 1. Große, helle, oft runde, scharf konturierte Zellen mit blassem oder dunklerem, z. T. zerknittertem Kern, die gegen die Umgebung oft scharf abgesetzt sind („dyskeratotische“ Zellen). Die Zellen sind gelb bis gelbbraun (van Gieson), nicht selten kernlos (besonders in den oberen und mittleren Schichten des Rete), und dann manchmal von einer größeren Anzahl ziemlich gleichmäßig über die ganze Zelle verstreuter, dunkel gefärbter, verschieden großer Körner (Kernreste) erfüllt. 2. Zahlreiche, oft in Haufen zusammenliegende, bzw. säulenartig das Zentrum der Reteleisten ausfüllende, stark aufgeblähte, sehr blasse Zellen mit fast als wabig zu bezeichnendem Protoplasma und meist von runder oder ovaler Form, die in Mitose begriffen sind (mitotische Zellen). Sie haben, teils im Zentrum aufgehäuft, teils kranzförmig angeordnete dunkelgefärbte Chromosomen von wechselnder Größe und wechselnder Zahl. Sie liegen nur relativ selten in der Basalschicht, meist in den dieser anliegenden Schichten.

Cutis: Mäßig starke, nach unten scharf begrenzte Infiltration besonders der Papillarschicht mit Vermehrung der Bindegewebszellen, jedoch nur unterhalb der Blase. Melanoblasten in den Papillen ziemlich zahlreich. In der Umgebung der Cutisgefäße und der Schweißdrüsen leichte zellige Infiltrate mit ziemlich zahlreichen Mastzellen. Stark vermehrte Mitosen auch in den Schweißdrüsenausführungsgängen in der Cutis. — Elastica ohne Besonderheiten.

Zu 2. Hornschicht nicht verdickt, unregelmäßig parakeratotische Herde, denen jedoch eine lockere kernlose Schicht aufgelagert ist.

Keratohyalinschicht schmal, meist zweireihig, Zellen langgezogen, stellenweise fehlend.

Spinal- und Basalzellenschicht: Starke Akanthose, verlängerte Reteleisten, schmale Papillen. Aufhellung und Vergrößerung der Spinalzellen, nach der Basalschicht zu abnehmend. Dyskeratotische Zellen besonders in den aufgehellten Partien, oft kernlos, manchmal mit sehr unregelmäßig konturierten, dunkelgefärbten Kernresten, in den obersten Lagen zum Teil mit Keratohyalinkörnchen beladen. Deutlich vermehrte Mitosen, besonders in der Basalzellschicht und den darüberliegenden Schichten. Die mitotischen Zellen sind meist nicht besonders aufgebläht, nicht wabig strukturiert. Kaum Leukocytendurchwanderung.

Cutis: Ziemlich starke Zellinfiltration. In den Papillen nur spärliche Melanoblasten. Elastica ohne Besonderheiten.

Zu 3. Das Präparat zeigt $^1/_3$ normale, $^2/_3$ pathologisch veränderte Haut.

Hornschicht: In dem pathologisch veränderten Teil des Präparats Hyperkeratose bis aufs 5- und 6 fache der normalen Dicke; die obersten Schichten sind parakeratotisch mit unregelmäßigen Kernen, streckenweise bildet jedoch eine dünne, lockere, kernlose Lage die oberste Schicht.

Keratohyalinschicht stark verdickt (bis auf 8 Lagen). Unregelmäßige Begrenzungslinie zwischen Hornschicht und Rete Malpighi; stellenweise ragen Zapfen des letzteren in die Hornschicht hinein.

Spinal- und Basalzellenschicht: Mäßige Akanthose, etwa aufs 2- bis 3fache des Normalen; gar kein Vergleich mit dem vorigen Präparat. Nur ganz vereinzelte „dyskeratotische" Zellen. Geringe Vermehrung der Mitosen, gewöhnlich in der Basalschicht, nicht selten jedoch auch in den darüber liegenden Schichten.

Cutis: Ohne Besonderheiten. Geringe Zellinfiltration. Elastica gut entwickelt.

Auf eine Erörterung dieser eigenartigen histologischen Befunde und ihre Vergleichung mit anderen Krankheitsbildern möchte ich mich hier nicht einlassen, da ich glaube, auf diesem Wege der Differentialdiagnose mechanisch bedingter Blasenausschläge nicht wesentlich näher kommen zu können. Als Material für spätere vergleichende Bearbeitungen dürfte aber der von uns erhobene Befund vielleicht nicht ohne Wert sein.

Es handelt sich also um eine genuine, d. h. ihrer Ätiologie nach völlig unbekannte, mit scheckiger Pigmentierung verbundene Hautatrophie, bei der eine (symptomatische) Bullosis mechanica und Neigung zur Bildung von Hyperkeratosen besteht. Die traumatische Entstehung der in dem Gesamtbild wenig hervortretenden und wenig zahlreichen Blasen erscheint zweifellos 1. wegen der meist sehr charakteristischen Lokalisation (an Knieen und Ellbogen, über Knöcheln und Sehnen), 2. wegen der oft präzisen positiven Angaben, 3. wegen des Resultates der Provokationsversuche. Allerdings ergaben diese auffallenderweise in den ersten beiden Sitzungen normalen Befund (als normal fand ich bei 15 Kontrollen und meinem Bullosis mechanica dystrophica-Patienten 40—80—120 Kratzstriche), in der dritten Sitzung aber war die Reibungsvulnerabilität deutlich erhöht. Ich glaube nicht, daß das an Unvollkommenheiten der Methodik liegt, sondern sehe darin



ein Zeichen dafür, daß in unserem Falle die Reibungsvulnerabilität zeitliche Schwankungen aufweist. Eine besondere Vermehrung mechanisch bedingter Blasen war zur Zeit unserer dritten Sitzung nicht zu konstatieren.

Unser Fall führt gleichzeitig über zu denjenigen Fällen, die man folgerichtig als Bullosis mechanica symptomatica bei Keratosen bezeichnen könnte. Auch an dieses Leiden, für das Besnier die Bezeichnung Ichthyose à poussées bulleuses (Ichthyosis bullosa) einführte, hat sich eine Mythenbildung angeknüpft.

Besniers Terminus wurde zuerst auf die Fälle von Vidal und Hallopeau angewendet, die, wie wir dargelegt hatten, höchstwahrscheinlich dystrophische Epidermolysen waren. Besnier faßte eben den Begriff Ichthyosis weiter als wir; das beweist ja auch seine „Ichthyose paratypique". Das gleiche gilt für T. Fox, der ebenfalls typische Bullosis mechanica dystrophica-Fälle beschrieb, sie aber „als neue Varietät zur Ichthyosis" stellte unter dem übergeordneten Gesichtspunkt der kongenitalen Ernährungsstörung der Haut(!). Da wir jedoch heute den Begriff der Ichthyosis enger fassen, können wir die Bullosis mechanica auch nicht mehr so sehr in ihre Nähe rücken.

Die Lehre von der „Ichthyosis bullosa" hat ihre Kreise gezogen. Unter Mithilfe der Ideen Lenglets hat sich aus ihr schließlich die Anschauung entwickelt, daß die Bullosis mechanica den Keratosen wesensverwandt, ja daß sie selbst nichts anderes als „ein kombinierter Typus im Bereich der angeborenen Dyskeratosen" sei. Die Existenz der „Ichthyosis bullosa" sollten die Fälle von v. Düring und von Nicolas et Favre beweisen.

v. Düring meinte, daß sein Fall identisch sei mit denen von Vidal und Hallopeau, und daß er mit diesen „eine wohlcharakterisierte eigenartige Erkrankung" bilde. Das Wesentliche dieser Erkrankung sei die „Keratodermie", die Xerodermie (von der aber bei Vidal und Hallopeau gar nicht die Rede ist!); die Haut mache (in seinem Fall) „einen ichthyotischen Eindruck", und die Nageldystrophie spreche „auch für eine Allgemeinerkrankung der Haut". In dem Befund v. Dürings heißt es aber nur, daß die Haut (offenbar am Stamm!) rauh, leicht verdickt, etwas kleienartig abschuppend und schmutzig-gelb-gräulich, „gleichsam im ganzen stärker pigmentiert" gewesen sei (es handelte sich um einen 7jährigen Lasen; das sind muhammedanische Kaukasier in Kleinasien). Im übrigen entspricht die Beschreibung dem völlig typischen Bild einer dystrophischen Epidermolyse: seit dem 10. Lebenstage mit Atrophien und Narben heilende Blasen, an den Füßen beginnend, dann am ganzen Körper, behaarten Kopf, Ohren, Mundschleimhaut, mit ausgesprochener Bevorzugung der Ellbogen, Knice, Fußgelenke, Hand- und Fußrücken, Finger und Zehen. Starke Nageldystrophien; Epidermiscysten. Allerdings macht v. Düring die Angabe, daß er im Gegensatz zu Hallopeau die traumatische Genese der Blasen nicht bestätigen könne. Seine Beschreibung der speziellen Lokalisationen spricht aber für eine solche; Provokationsversuche hat er offenbar nicht gemacht. Ich halte es deshalb für wahr-



scheinlicher (wenn auch nicht für sicher), daß die Blasen trotz v. Dürings Angabe mechanisch bedingt waren, und daß es sich einfach um die zufällige Kombination einer typischen Bullosis mechanica dystrophica (wofür auch Brocq den Fall anspricht) mit einer sehr unbedeutenden Keratose, etwa im Sinne der Kerose Dariers gehandelt hat, ein Zustand, den man ja außerordentlich häufig findet. Liegt aber eine mechanische Genese der Blasen nicht vor, so gehört der Fall überhaupt nicht zur Epidermolysis, folglich auch nicht zu den Fällen Vidals und Hallopeaus, sondern zu einer Krankheitsgruppe, auf die ich noch später zu sprechen komme; dann werde ich auch Gelegenheit haben, auf den Fall von Nicolas et Favre, bei dem die Blasenbildung sicher nicht mechanisch bedingt war, einzugehen.

Im Anschluß an die „Ichthyosis bullosa" gewann also die Lehre von der inneren Zusammengehörigkeit der Epidermolysis mit den Keratosen immer mehr Boden. Brocq sagt geradezu, die Haut der an dystrophischer Epidermolyse Leidenden sei trocken, xerodermatisch; sie zeige Keratosis pilaris. Und allgemein wird in der Literatur die Ansicht vertreten, daß man bei Epidermolytikern Ichthyosis besonders häufig antreffe.

Daß es Fälle gibt, in denen ein innerer Zusammenhang zwischen Epidermolysis und Verhornungsanomalien tatsächlich besteht, darf man wohl annehmen; der von mir beschriebene Fall spricht ebenfalls dafür. Dieser Fall ist aber auch sonst abnorm; die Nägel waren, wenn sie auch Unregelmäßigkeiten zeigten, nicht eigentlich dystrophisch; Nagelabfall war nie erfolgt; die Blase lag nicht zwischen Epidermis und Cutis. Bei typischen Fällen von Epidermolysis scheint dagegen die Kombination mit Verhornungsanomalien durchaus nicht so häufig zu sein, daß sie die verbreitete Ansicht einer inneren Zusammengehörigkeit dieser Leiden stützen könnte.

Von allen Krankheiten, von denen ausführliche Krankengeschichten vorliegen, sind natürlich zahlreiche Kombinationen mit anderen Leiden bekannt. So kennt man auch Epidermolytiker (oft mehrere Fälle) mit Rachitis, Herzanomalien, Leistenbrüchen, Tuberkulose, Drüsenschwellungen, Pneumonien, Asthenie, Epilepsie, ohne daß man solcher Vorkommnisse wegen gleich an kausale Zusammenhänge denken wird. Ebenso aber ist es mit vielen Hautleiden, die einmal oder wenige Male bei Epidermolysis beschrieben wurden: Mikrosporie, Favus, Scabies, Raynaudsche Krankheit, Hypothyreoidismus, Kälteempfindlichkeit, Dermographismus, Dysidrosis, chronische Ekzeme. Warum also sollen nicht auch angeborene Anomalien der Haut und ihrer Anhangsorgane gelegentlich bei Epidermolytikern gefunden werden? So treffen wir ausnahmsweise Rutilismus an, einmal atypisch lokalisierte Comedonen, ein paar Mal Akrocyanose. Ob Anomalien der Zähne besonders häufig sind, läßt sich schwer sagen, da man oft nicht unterscheiden kann, ob es sich um mißbildete oder nur um kariöse Zähne handelt. Am ehesten könnte man noch eine Häufung der Hypotrichose vermuten, aber auch



hier ist die Zahl der sicheren Fälle gering; hervorzuheben sind die Fälle von Wende und Linser; der von Mendes da Costa gehört kaum hierher, der von Stühmer ist zweifelhaft. Ihnen entgegen stehen die zahlreichen typischen Fälle, bei denen die Haare völlig normal sind. Im Gegensatz hierzu denke man an die enorme Häufigkeit der Nageldystrophie oder der Hyperidrosis palmaris. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Epidermolysis einerseits, Nervenleiden, Raynaud, Hypothyreoidismus, Zahnanomalien und Hypotrichose andererseits darf deshalb in einzelnen Fällen vermutet, ja vielleicht sogar angenommen, nicht aber als zum Wesen „der Epidermolysis" gehörig betrachtet werden.

Genau so liegen aber die Dinge meines Erachtens bei den Verhornungsanomalien. Auf jeden Fall liegt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit typischer Bullosis mechanica keinerlei Verhornungsanomalie vor. Die kombinierten Fälle treten dagegen ganz zurück; bald ist zudem bei ihnen die Keratosis-, bald wieder die Epidermolysisdiagnose unsicher. Da geringgradige ichthyosiforme Anomalien sehr häufig sind, muß bei einem Teil der sicher kombinierten Fälle die Kombination als ein rein zufälliges Ereignis angesehen werden (z. B. etwa bei Adrian, der, wohl als einziger, „mäßige Keratosis pilaris" sah).

Was die Ichthyosis anlangt, so muß man die alten Fälle mit Skepsis beurteilen. Die Fälle von „Ichthyosis" bullosa, die Vidal und Hallopeau demonstriert haben, besaßen keine in den Berichten nachgewiesenen Verhornungsanomalien. Ob es sich mit der Epidermolysis + „Ichthyosis", die Brocq seiner Angabe nach bei Besnier gesehen hat, anders verhält, kann man nicht wissen. Der Fall v. Dürings kann etwa im Sinne der „Kerose" aufgefaßt werden, die Epidermolysis-Diagnose ist bei ihm nicht sicher, die „Ichthyosis bullosa" von Nicolas et Favre ist weder eine Ichthyosis noch eine Epidermolysis (siehe unten). Mit den alten englischen Fällen verhält es sich ebenso. Ob Crocker und Startin das Wort Ichthyosis im Sinne von Besnier und T. Fox oder in dem heutigen Sinne verwendet haben, wird sich nicht leicht entscheiden lassen. Besonders unsicher ist aus dem gleichen Grunde der Fall von T. Fox, bei dem, was sehr verdächtig ist, die „Ichthyose" gerade an den Ellbogen gesessen haben soll. Sonst heißt es nur, daß die Haut der Arme xerodermatös, die der Schenkel trocken, „fast ichthyotisch" gewesen sei. Pernet hat „ichthyotische Stellen" gesehen. Lassar lehnt dagegen die Diagnose Ichthyosis trotz des Aspektes ab; er sagt: „Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man meinen, eine pigmentierte Ichthyosis vor sich zu haben, weil die losgeblätterte Haut den Staub der Umgebung reichlich aufnimmt". Also anscheinend kein einziger wirklich sicherer Fall! Auch in der Familie von Epidermolytikern scheint Ichthyosis nur zweimal angetroffen worden zu sein: Ichthyosis vulgaris beim Vater eines Patienten, bei dem jedoch die Epidermolysis erst im 40. Lebensjahr begann (Bloch), und „leichte Ichthyosis" (zum Teil nur Lichen pilaris!) bei Vater und 2 Geschwistern von Epidermolytikern, deren Leiden gleichfalls Atypien zeigte (Linser).

Aber nicht nur die Ichthyosis, auch andere Verhornungsanomalien sollen Beziehungen zur Epidermolyse haben. Vom Keratoma palmare et plantare habe ich jedoch auch nur mit Mühe einzelne Fälle gefunden. Nach Jadas-



sohn gehört hierher einer der Fälle von C. Fox. In dem Fall von T. Fox heißt es etwas unklar, die Fußsohle sei der Sitz eines warzigen Krankheitsherdes (warty patch) gewesen, der sich von der Zehenwurzel bis zur Ferse erstreckt habe. Beatty berichtet über eine Anzahl Flecken verdickter Hornschicht an den Palmae (Überreste von Blasen?) und über mehrere erbsengroße hornähnliche (corn-like) Verdickungen an der rechten (!) Planta. Nicht weniger unsicher ist der Fall von Bettmann, da hier die „starke Hyperkeratose der Handteller" erst um das 20. Lebensjahr bei einem Patienten auftrat, dessen gleichfalls epidermolytische Geschwister keine Palmarkeratose hatten. Hinzuzufügen wäre nur noch, daß auch die Angaben über die Leukoplakien bei Epidermolytikern ganz vereinzelt sind (Bettmann). Adrian sah stark verdickte granulierte Schleimhaut mit rhagadenartigen Vertiefungen.

Die sicheren Angaben über Verhornungsanomalien sind also außerordentlich spärlich. Wenn man dagegen bedenkt, daß bereits etwa 500 Epidermolytiker aus etwa 200 Familien bekannt geworden sind, so bilden die wenigen Fälle, in denen bisher Keratosen beschrieben wurden, ein sehr starkes Argument gegen die Annahme eines prinzipiellen inneren Zusammenhanges zwischen Keratosen und mechanisch bedingten Blasenausschlägen. Die Auffassung, daß die Epidermolysis eine „Dyskeratose" sei, ist dadurch entstanden, daß interessante Einzelfälle zu stark beachtet, und die Frage nicht statistisch ins Auge gefaßt wurde. Mit dieser Erkenntnis aber fällt eine wesentliche Stütze der Lehre Lenglets, die, so anregend und interessant sie vom Standpunkt einer deskriptiven Pathologie auch ist, sich in ihrer Grundidee — wenigstens in der von Lenglet angenommenen Allgemeingültigkeit — immer deutlicher als verfehlt erweist.

Den Zusammenhang zwischen Epidermolysis und Keratosen suchte Lenglet auch dadurch sicherzustellen, daß er auf die Häufigkeit von Blasenbildungen bei den letzteren hinwies. Er betonte dabei, daß „Blasen eine der beliebtesten Manifestationen der kongenitalen Dermatosen sind". Aber auch, wenn man die Frage von dieser Seite her angeht, kann man sich für einen inneren Zusammenhang zwischen Keratosen und Epidermolyse nicht entscheiden. Es sind zwar in einer ganzen Reihe von Fällen bei Erythrodermie ichthyosiforme congénitale, beim Keratoma palmare et plantare (z. B. de Castel, Alpar, Bennet) und bei anderen Keratosen (Jadassohn, Lewandowsky) Blasenbildungen beobachtet worden. Eine mechanische Genese dieser Blasen konnte aber, soweit ich sehe, noch niemals festgestellt werden; und das mehrfach berichtete Auftreten in Schüben mit blasenfreien Intervallen spricht eher dagegen. Wenn es also auch Fälle gibt, in denen Verhornungsanomalien mit Neigung zu mechanisch bedingter Blasenbildung kombinierte Krankheitsbilder schaffen, so ist doch die Lehre, nach der Bullosis mechanica und Keratosis in ihrem Wesen prinzipiell zusammengehören, im Widerspruch zu den Tatsachen entstanden.



Bis hierher war es unser Bestreben, die einzelnen Formen der mechanisch bedingten Blasenausschläge symptomatologisch zu begründen und gegeneinander abzugrenzen, die typischen von den atypischen, die kongenitalen von den nicht kongenitalen, die autonomen von den symptomatischen zu trennen. Nun gibt es aber auch Krankheitsfälle, die klinisch mit den mechanischen Bullosen mehr oder weniger übereinstimmen, für die aber das erste diagnostische Kriterium der Epidermolyse, die mechanische Genese der Blasen, nicht zutrifft. Es wird unsere Aufgabe sein, auch noch diese Leiden von der Bullosis mechanica differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Ihrer Entstehungsweise nach kann man die Blasen in solche einteilen, die durch mechanische Insulte entstehen, und solche, bei denen keine äußeren Einwirkungen in Frage kommen. Ich unterscheide danach die Bulla mechanica von der Bulla spontanea[1]). Von denjenigen Krankheiten, deren Primärefflorescenz die Bulla spontanea ist, sind bei weitem die wichtigsten die Dermatitis herpetiformis und der Pemphigus.

Die Dermatitis herpetiformis hat mit der Bullosis mechanica die günstige Prognose quoad vitam gemeinsam; sie unterscheidet sich von ihr durch die spontane, d. h. nichttraumatische Entstehung der Blasen und durch ihren nicht kongenitalen Charakter; dazu kommen eine Reihe klinischer Momente, die Polymorphie ihrer Efflorescenzen, die Neigung zu Rezidiven und die Häufigkeit subjektiver Symptome. Die wichtigsten Kriterien sind nach der Ansicht der Autoren die Polymorphie und die Rezidivneigung. Will man das Leiden symptomatologisch richtig und kurz charakterisieren, so müßte man deshalb Brocqs Namen Dermatitis polymorpha und Dariers Pemphigus recidivans zusammenlegen und daraus einen Pemphigus, oder wegen der guten Prognose eine Bullosis (spontanea) multiformis recidivans machen. Die Differentialdiagnose dieses Leidens gegenüber der Bullosis mechanica kann nach zwei Richtungen hin schwierig werden: 1. bezüglich der mechanischen Genese der Blasen, 2. bezüglich der kongenitalen Entstehung.

Daß einer Dermatitis herpetiformis eine symptomatische Bullosis mechanica aufgepfropft sein kann, wurde schon erörtert. Die Dermatitis herpetiformis wird sich dabei, wenn nur ihre übrigen Charakteristika vorhanden sind, trotzdem leicht feststellen lassen. Wegen dieser Charakteristica werden auch mechanische Bullosen, selbst wenn bei ihnen der Nachweis der mechanischen Genese schwer ist, nicht häufig mit der Dermatitis herpetiformis in differentialdiagnostische Erwägungen kommen. Daß das aber dennoch möglich ist, beweisen verschiedene Angaben in der Literatur (Handford, Stühmer) sowie ein sehr sonder-

[1]) Außer diesen gibt es noch chemisch, aktinisch usw. bedingte Blasen.



barer und symptomatologisch noch ungeklärter Fall, den Zweig publiziert hat, und den ich auf dem Hamburger Dermatologenkongreß persönlich untersuchen konnte.

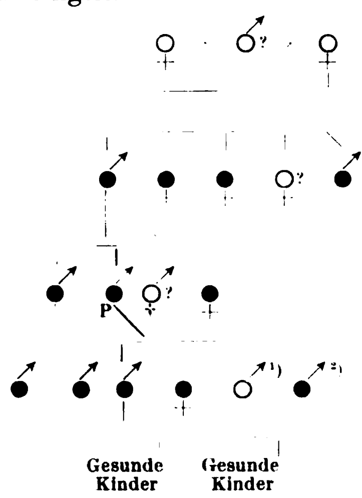
Es handelt sich um einen etwa 45 jährigen Vater mit seinem etwa 17 jährigen Sohn. Es sollen noch 12 andere Familienmitglieder durch 4 Generationen erkrankt sein. Als ich die beiden Patienten sah, bestanden am Körper Bläschen bzw. Residuen davon in so charakteristischer herpetiformer Anordnung, daß fast jeder der vorbeigehenden Dermatologen schon aus der Entfernung sagte: Das ist eine Dermatitis herpetiformis. Es bestanden aber außerdem an den Füßen und besonders an den Fingern und Händen Blasen, deren mechanische Genese als zweifellos gelten dürfte. Diese mechanischen Blasen waren aber fast nur bei dem Sohn vorhanden; der Vater erzählte mir, daß die Blasenbildung an den Händen in den letzten Jahren nachgelassen hätte. Dementsprechend war es mir nicht möglich, durch Provokationsversuche das Bestehen einer Bullosis mechanica bei dem Vater sicherzustellen, zumal ich ihn nicht lange genug nach dem Versuch beobachten konnte. Bei dem Sohne dagegen gelang es mir an 3 Stellen nach 17—20 Kratzstrichen Blasen auf der Stelle zu provozieren (sie füllten sich im Verlauf von 2 Minuten); das Resultat an einer vierten Stelle blieb zweifelhaft. Das Seltsamste an dem Falle ist nun, daß der Vater mir erzählte, die Blasen am Stamm kämen ohne nachweisbare mechanische Ursache in Schüben (zeitweise viele Blasen, dann wieder längere Intervalle), während an den Händen die Neigung zur Blasenbildung dauernd bestehe.

Der Fall ist schwer zu verstehen. Erstens werde ich Zweifel in die Zuverlässigkeit der anamnestischen Angaben nicht los. Zweitens ist es nicht ausgeschlossen, daß auch mechanische Blasen schubweise auftreten können (nach stärkerer Bewegung); aber die Anordnung bleibt sonderbar. Ein sorgfältiger Nachtrag zu der interessanten Arbeit Zweigs wäre dankenswert. Handelt es sich um eine typische Bullosis mechanica simplex, dann müßte sich bei näherem Zusehen die von mir erhobene Anamnese als irrig erweisen. Handelt es sich um eine Dermatitis herpetiformis mit symptomatischer Bullosis mechanica, dann müßte man erwarten, daß die Neigung zu mechanischer Blasenbildung an den Händen in ihrer Intensität synchron mit den Blasenschüben am Körper wechselt. Handelt es sich aber um eine dauernd gleichmäßige Bullosis mechanica simplex der Hände und Füße und um rezidivierende, sicher nicht mechanisch bedingte, herpetiforme Blaseneruptionen am Stamm, so läge der sehr bemerkenswerte Fall einer tatsächlichen Kombination zweier sonst nur isoliert angetroffener Hautleiden vor. Die Aufgabe wäre dann, festzustellen, ob auch die anderen befallenen Familienmitglieder an dieser seltsamen Kombination leiden, wodurch eine ätiologische Zusammengehörigkeit dieser beiden Leiden im vorliegenden Falle sich würde beweisen lassen.

Auch in der auf dem Kongreß stattfindenden Diskussion wurde keine Einigkeit über die Diagnose erzielt. Mehrere Redner wiesen die Diagnose Dermatitis herpetiformis wegen der ausgesprochenen Erblichkeit zurück. Wie schon erwähnt, gehört ja der Kongenitalismus zu den



wichtigsten Kennzeichen der autonomen Bullosis mechanica. Ebenso aber, wie dieses Kriterium bei der Bullosis mechanica fehlen kann (Fälle von Bullosis mechanica tarda[?], Bullosis mechanica toxica und neurotico-traumatica), scheint es auch umgekehrt Fälle zu geben, die das Symptomenbild der Dermatitis herpetiformis darbieten, und die trotzdem kongenital, ja sogar idiotypisch bedingt sind. Das wurde schon auf dem Kongreß von Jadassohn betont unter Hinweis auf einen in unserer Klinik beobachteten Fall. Wegen der differentialdiagnostischen Bedeutung, die diesem Fall zukommt, will ich deshalb hier kurz auf ihn eingehen.



[1]) 32jährig, bisher nie krank.
[2]) Mit dem Leiden geboren.

Es handelt sich um einen 65jährigen, fettleibigen, akademisch gebildeten Mann, der angibt, seit seinem 5.—6. Lebensjahr an einem Ausschlag zu leiden, der nicht selten ganz verschwindet, nach einiger Zeit aber stets rezidiviert. Der Ausschlag war bald auf dem Kopf und an den Augenrändern, bald am Hals bald an Unterbauch- und Leistengegend lokalisiert, in der Jugend mehr an der oberen, später mehr an der unteren Körperhälfte. Zweimal trat nach innerem Gebrauch von Jodpräparaten ein akuter Schub des Leidens auf. Über besondere Beschwerden wird nicht geklagt.

Befund. An Hals, Achselhöhlen, rechter Brustseite, rechtem Oberschenkel, an Hodensack und Inguinalgegend taler- bis handgroße Herde von stellenweise konfluierenden Knötchen und Bläschen, die zum Teil mit Krusten oder Schuppen bedeckt sind. Stellenweise zentrale Abheilung. Einzelne Herde, besonders der an der rechten Brustseite, ähneln in der Anordnung sehr einem Herpes. Auch sonst finden sich am Körper und auf dem Kopfe unregelmäßig verstreute kleine, trocken-papulöse oder nässend-vesikulöse, mit Borken bedeckte Krankheitsherde. Während der Beobachtung im Krankenhaus traten mehrmals ca. erbsengroße, manchmal gruppierte Blasen am Bauch und in der Lendengegend auf, einmal am Rande des alten inguinalen Herdes. Keine Eosinophilie im Blut und im Blaseninhalt. Kein Nikolsky. Innere Organe gesund.



Die Anamnese des Kranken, die Herr Kollege Wiener aufgenommen hat, ergab, daß das gleiche Leiden bei seinem Vater und noch bei 10 anderen Mitgliedern seiner Familie bestand (vgl. den vorstehenden Stammbaum). Davon, daß auch der Großvater krank gewesen sei, ist dem Patienten nichts bekannt. Das Leiden soll manchmal schon in der Kindheit, einmal sogar angeboren, bei anderen Behafteten jedoch erst im Alter von 20—30 Jahren aufgetreten sein. Bei allen Erkrankten gab es ganz anfallsfreie Zeiten, die mit leichteren oder schwereren Attacken abwechselten. — Eine in unserer Klinik vorhandene alte Krankengeschichte von dem Bruder des Patienten scheint dessen Aussagen zu bestätigen.

In diesem Falle erwies sich also ein Leiden, das symptomatologisch am ehesten der Dermatitis herpetiformis zugezählt werden muß, als erblich, und zwar anscheinend dem dominanten Modus folgend. Übrigens ist schon von Thilliez ein Fall von Dermatitis herpetiformis bei 3 Geschwistern (2 ♂ und 1 ♀) beschrieben worden. Der noch weiter zurückliegende Fall Unnas (3 Brüder und 1 Halbbruder) scheint mir diagnostisch nicht ganz sicher. Auch Neißer hat mitgeteilt, daß er die Dermatitis herpetiformis bei mehreren Kindern derselben Familie beobachtet habe, und bei einem in unserer Klinik aufgenommenen 10jährigen Mädchen mit typischem Krankheitsbild besteht Blutsverwandtschaft der Eltern (allerdings nur entfernteren Grades: Großvater väterlicherseits und Urgroßmutter mütterlicherseits waren Geschwister); das sind Indizien, die den Verdacht auf das Vorkommen rezessiver Erblichkeit erwecken können.

Das Moment der Erblichkeit, wie es in unserem Fall in die Erscheinung tritt, genügt aber nicht ohne weiteres, um die Diagnose Dermatitis herpetiformis, bei der es sich um eine symptomatologische Einheit handelt, hinfällig zu machen. Wir dürfen nicht in den Fehler Blumers verfallen, der die Epidermolysis unter anderem deshalb mit der Hämophilie in einen engen ätiologischen Zusammenhang bringen wollte, weil beide in ausgeprägter Weise erblich sind. Eine so schematische Einteilung allein nach dem Gesichtspunkt der Ätiologie verträgt die Pathologie nicht.

Noch schwieriger als die Abgrenzung der Bullosis mechanica von der Dermatitis herpetiformis ist ihre Abgrenzung vom chronischen Pemphigus. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien des Pemphigus sind 1. die Entstehung nicht mechanisch bedingter Blasen, 2. das Fehlen des kongenitalen Moments („erworbene" Krankheit), 3. die prognostisch ernste Bedeutung, 4. das absolute Fehlen einer erkennbaren Ursache. Nun gibt es aber Fälle, die in allen 4 Punkten mit Ausnahme des ersten vom Bilde des typischen Pemphigus abweichen. Sie sind also wie die Epidermolyse kongenital und prognostisch quoad vitam günstig; ihr Verlauf ist nicht, wie Darier vom Pemphigus sagt, „unerbittlich progressiv". Die Abgrenzung dieser klinisch relativ gut charakterisierten Gruppe von der Bullosis mechanica einerseits, vom Pemphigus anderer-



seits, ist bisher noch nicht versucht worden. Trotz der Seltenheit dieses Krankheitsbildes glaube ich aber, daß wegen seiner großen prinzipiellen Bedeutung eine Abtrennung aus der vorläufig uferlosen Pemphigusgruppe ebenso berechtigt ist, wie die in den letzten Dezennien nicht ohne Widerspruch mancher Autoren erfolgte Abtrennung der Dermatitis herpetiformis. Wie Jarisch sagt, kann es „den Fortschritt nur fördern, wenn man, so lange uns der Einblick in das Wesen der „Pemphiguserkrankungen" noch verwehrt ist, versucht, aus dem gesamten Pemphigusmateriale gewisse klinische Typen herauszuheben und zu konstruieren und dadurch das Studium der Symptomatologie zu fördern".

Das Leiden, um dessen Aufstellung es sich handelt, hat mit dem chronischen Pemphigus die spontane (d. h. nicht traumatische) Blasenbildung gemein, und unterscheidet sich von ihm durch seine kongenitale Natur und seinen nicht progressiven Verlauf. Hierin, in seiner quoad vitam im allgemeinen guten Prognose, besteht — genau wie bei der Dermatitis herpetiformis (vgl. Neißer) — die Wichtigkeit der diagnostischen Abtrennung dieses Leidens von den schweren Pemphiguskrankheiten. Ich möchte es deshalb auch nicht als Pemphigus (mit irgendeinem Adjektivum) bezeichnen, sondern unpräjudizierlich als Bullosis, und zwar als Bullosis spontanea congenita. In dieser Bezeichnung kommt auch der Punkt zum Ausdruck, in dem sich das Leiden andererseits von der Bullosis mechanica unterscheidet: die nicht mechanisch bedingte Genese seiner Blasenausbrüche.

So tiefgreifend auch dieser Unterschied in theoretischer Hinsicht ist, so schwer kann es in der Praxis sein, ihn sicherzustellen. Die erste Frage, die sich aufdrängt, ist die: Kommen bei der typischen Epidermolyse spontane Blasen vor? Ich glaube auf Grund der Eindrücke, die ich bei den 4 von mir untersuchten Fällen von Bullosis mechanica dystrophica gewonnen habe, daß diese Frage im allgemeinen wohl verneint werden darf.

Die Entscheidung, ob eine vorhandene Blase mechanisch oder spontan ist, läßt sich nur durch die Anamnese treffen. Die Anamnese aber ist trügerisch. Ich habe von intellektuell sehr aufgeweckten Epidermolysis-Patienten über Blasen, deren mechanische Bedingtheit man mit Bestimmtheit behaupten konnte (z. B. über der Achillessehne nach ungewohntem Stiefeltragen, über dem Großzehengrundgelenk nach ungewohntem längeren Spaziergang), mehrmals die Versicherung bekommen, daß sie „von allein" entstanden seien. Besonders schwierig erscheint mir der Nachweis der mechanischen Bedingtheit bei Blasen, die am Stamm lokalisiert sind; denn sie brauchen wahrscheinlich doch durchaus nicht immer an der Stelle des Kragens, der Hosenträger

oder des Korsettes zu sitzen (z. B. als Folge von Kratzen, Reiben, Anlehnen usw.).

Die negative Anamnese besagt also bezüglich der spontanen Entstehung einzelner Blasen bei einem Epidermolytiker nicht viel. Ebenso ist aber auch das zuweilen berichtete Auftreten in Schüben mit Vorsicht zu bewerten. Wenn deutliche Schübe bei einem Patienten auftreten, der ruhig im Bett liegt, so ist die Sachlage freilich relativ klar. Zuweilen wurde aber von Epidermolytikern berichtet, die „Blasenschübe" nach vermehrter Arbeit (z. B. nach Schlosserarbeit an den Händen) bekamen. Hier wird man gewiß trotzdem die mechanische Genese der Blasen zugeben, da das, was hier „in Schüben" auftritt, in erster Linie ja eben die (Blasen provozierende) Arbeit ist. Man muß aber auch an die Möglichkeit denken, daß Blasenschübe bei den Epidermolytikern dadurch vorgetäuscht werden, daß die Disposition zur mechanischen Blasenbildung bei ihnen zu verschiedenen Zeiten verschieden groß ist.

Sehr bekannt ist ja, daß bei der typischen Bullosis mechanica die Blasen in vielen Fällen im Sommer zahlreicher auftreten als im Winter. Das kann den Eindruck von Blasenschüben hervorrufen. Die Ursache für dieses Phänomen kann man in der im Sommer vermehrten körperlichen Bewegung sehen; man kann aber auch, was mich wahrscheinlicher dünkt, die Annahme machen, daß durch die in der warmen Jahreszeit vermehrte Durchfeuchtung der Haut die Disposition zur mechanischen Blasenbildung gesteigert wird (Beziehungen zur Hyperidrosis). Eine recht häufig beobachtete Erscheinung ist das Nachlassen der Epidermolysisneigung mit dem Alter, also anscheinend gleichzeitig mit der Abnahme des Turgors. Sonst sind mir keine wesentlichen Tatsachen bekannt, die für einen Wechsel in der Disposition bei Epidermolytikern sprechen würden. Payne glaubt, daß die Epidermolysis in ihrer Schwere zum Teil vom Zustand der allgemeinen Gesundheit abhänge. Königstein fand, daß nach interner Zufuhr von Calciumsalzen die willkürliche Provokation von Blasen nicht mehr gelang, während sonst keine Änderung im Krankheitszustand des Patienten erfolgt war. Balzer und Alquier berichten, daß die Provokation, die anfangs leicht gelang, später schwerer möglich war. In dem oben von mir beschriebenen Fall, noch ausgesprochener aber in demjenigen, welchen ich gleich noch beschreiben will, war ein in kürzeren Zwischenräumen wechselndes Verhalten den Provokationsversuchen gegenüber festzustellen. Ob solche Schwankungen in kürzeren Perioden bei der typischen Bullosis mechanica überhaupt vorkommen, ist ungewiß; die aphoristischen Angaben Königsteins und Balzer et Alquiers können keinen Aufschluß geben. Sollte es sich, was ich für möglich halte, mit der Zeit herausstellen, daß die kurzfristigen Schwankungen

in der Disposition zur Blasenbildung bei der typischen Bullosis mechanica nicht gefunden werden, dann hätten wir damit ein neues Mittel gewonnen, um manche symptomatische und manche nichtmechanische Fälle von den autonomen mechanischen Blasenausschlägen differentialdiagnostisch abzutrennen.

Kommt man mit der Anamnese nicht vorwärts, so kann man zur Differentialdiagnose zwischen mechanischem und spontanem Blasenausschlag das Provokationsverfahren anwenden. Ist es positiv, so ist zwar das Vorliegen einer Bullosis mechanica gesichert; es kann sich dabei aber um eine Form handeln, die nur ein sekundäres Symptom bei einer spontanen Bullose ist: der positive Provokationsversuch schließt also das Vorliegen einer spontanen Blasenerkrankung nicht aus. Umgekehrt könnte man glauben, daß der negative Ausfall der Provokation einen bestehenden Blasenausschlag als spontan erweist. In praxi ist dem aber nicht so; der Grund hierfür liegt in der enormen Unvollkommenheit unserer Provokationsmethoden.

Nicht alle Autoren, die Fälle von Bullosis mechanica publiziert haben, machen Angaben über die Möglichkeit der Blasenprovokation. Bei der Mehrzahl der ausführlicher beschriebenen Fälle wird aber betont, daß es gelang, durch Reiben bzw. durch Kneifen Blasen hervorzurufen. Über die Technik finden wir nur aphoristische Angaben: über die Zeit, die nötig gewesen ist (1 oder 5 Minuten Reiben), über den Ort, an dem gerieben wurde (Unterarm, Fußrücken usw.), über den Gegenstand, der zur Provokation Verwendung fand (rauhes Handtuch, Gazetupfer, trockene Watte, Thermometerhülse, Fingerkuppe, Fingernagel). Bei solchen kurzen Angaben ist ein Vergleich der Provokationsresultate untereinander oder gar mit Kontrollversuchen am Normalen nicht möglich. Ich habe schon in einer früheren Arbeit ausgeführt, wie schwierig hier die Verhältnisse liegen; ich habe damals auch einen Fall von absolut typischer Bullosis mechanica dystrophica beschrieben, bei dem eine erhöhte Provokationsmöglichkeit nur an den Stellen nachzuweisen war, an denen noch Residuen früherer Blasen vorhanden waren. (Ähnliche Befunde teilen Bettmann, Grünfeld, Nobl, Rusch mit, während Kaniky und Sutton die ehemals befallenen Stellen im Gegenteil besonders immun fanden.) Ich sprach deshalb damals die Vermutung aus, daß die angewandten Provokationsverfahren eine qualitativ andere Wirkung haben müßten als diejenigen Traumen, welche für gewöhnlich die Blasen entstehen lassen. Wegen all dieser Schwierigkeiten sind die Angaben über negative Erfolge von Provokationsversuchen bei Epidermolysis mit großer Vorsicht zu bewerten, und sie dürfen, zumal detaillierte Angaben über die Methodik ja fehlen, nicht dazu führen, auf die Diagnose Bullosis mechanica, wenn sie nur sonst berechtigt ist, ohne weiteres Verzicht zu leisten (vgl. die Fälle



von Petrini, Naegeli, Swoboda, Mendes da Costa [?], Stühmer [?], Wende 1904 [?]).

Eigentlich hat bisher überhaupt nur ein einziger Punkt der Provokationstechnik eine spezielle Beachtung gefunden: das ist das Nikolskysche Symptom. Die Verwirrung aber, die in der Epidermolysisliteratur hierüber herrscht, ist eine gute Illustration dafür, wie vorsichtig man mit der Bewertung von Angaben über Blasenprovokation sein muß. Der „Nikolsky", „le phénomène de l'écorchement facile de la couche cornée", ist nach manchen Autoren bei der Epidermolysis bullosa „stets", nach anderen nur „manchmal" vorhanden. Einige Autoren prüfen das Symptom „durch kräftiges Reiben", andere gerade dadurch, daß „leichtes Reiben mit dem Finger genügt". Nach Darier besteht das Nikolskysche Phänomen darin, daß man „durch festes Aufpressen der Fingerkuppe auf die Haut des Kranken" die Hornschicht ablösen und zur Seite schieben kann. Die speziellen Kennzeichen, auf deren Vorhandensein Nikolsky-Lindstroem bei seinem Symptom Wert legte („le tissu sous-jacent est complètement pâle, sans traces d'exsudation"), werden von keinem Autor besonders beachtet.

Bei diesen, bisher noch nirgends eingehend gewürdigten Schwierigkeiten, welche die Anamnese der Blasenentstehung und das Problem der mechanischen Blasenprovokation bieten, ist es eine undankbare Aufgabe, durch Studium der Literatur sich ein Urteil darüber zu bilden, ob das Symptomenbild der „Bullosis spontanea congenita" schon öfter beobachtet worden ist. Wenn man die Zusammenstellung unklarer Epidermolysisfälle liest, die Luithlen in seiner ausgezeichneten Darstellung gegeben hat, erscheint dieser neue Krankheitstypus durch Beobachtungen schon leidlich gestützt. Bei Einsicht in die Originale ergibt sich jedoch, daß die Beschreibung der Autoren fast nirgends ausreicht, um eine Kenntnis aller diagnostisch wesentlichen Symptome zu vermitteln. Das möchte ich an denjenigen Fällen, die hier in erster Linie in Betracht kommen, kurz auseinandersetzen.

Zuerst sind eine Reihe von Fällen zu erwähnen, die als Epidermolysis bullosa veröffentlicht sind. — Adrian beschreibt einen 18jährigen Bauern mit kongenitalem, mechanisch bedingtem, von Dystrophien gefolgtem Blasenausschlag, bei dem die Blasen oft auch „spontan", am Körper gelegentlich „schubweise", aufgetreten sein sollen. Provokation durch Kneifen gelang. Aus derartig kurzen anamnestischen Angaben (es handelt sich um einen Demonstrationsfall) möchte ich nicht das Recht ableiten, von der Diagnose einer typischen Bullosis mechanica dystrophica abzugehen. — Bukowsky berichtet über einen 17jährigen Mann, der erst im Alter von 14 Jahren eine dystrophische Epidermolyse bekam (Narben, Milien, Nageldystrophien). Nach dem Vorgange Köbners wird dieser Fall wegen der fehlenden Heredität und wegen des späten Auftretens von verschiedenen Autoren als Pemphigus angesehen. Es entstand aber nie eine spontane Blase; die Provokation gelang leicht. Zudem wissen wir heute, daß bei den dystrophischen



Epidermolysen recht häufig familiäres Auftreten fehlt. Es handelt sich also symptomatologisch um einen sehr klaren Fall von Bullosis mechanica tarda. — Unsicher bleibt die Beurteilung des Falles von Klausner. Die Epidermolyse war kongenital und führte zu Narben. Sie war seltsamerweise nur an den Hautfalten, den Schultern und der Schleimhaut lokalisiert. Die Nageldystrophien sollen seit der Geburt bestanden haben; in einem gewissen Widerspruch hierzu steht, daß zwei (nicht symmetrische) Fingernägel völlig normal waren, was für eine wirklich angeborene Nagelanomalie sehr auffallend wäre. Provokationsversuche durch „Reiben" waren erfolglos, an der Schleimhaut des Mundes jedoch durch Einsetzen stumpfer Haken positiv. Die Frage der traumatischen Blasenentstehung ist also nicht zu entscheiden. — Der Fall von Mendes da Costa ist ein Unikum wegen seiner Ätiologie; es handelt sich, wie ich in einer früheren Arbeit dargelegt habe, um eine rezessiv-geschlechtsgebundene Erbkrankheit. Es besteht ein kombiniertes Krankheitsbild (Hypotrichosis, Akrocyanose, Wachstumsanomalien u. a.). Die Blasen sollen im allgemeinen sehr vereinzelt, ohne erkennbare Ursache entstanden sein. „Kneifen und Reiben" war erfolglos. Es ist also möglich, daß das Symptomenbild der Bullosis spontanea congenita vorliegt (nichttraumatische Blasen, kongenital, benigner Verlauf); die Entstehungsweise der Blasen ist aber zu kurz abgefertigt, um ein bestimmtes Urteil zu ermöglichen. Der Autor spricht sich gegen die Diagnose Epidermolysis aus. — Auch die Fälle Stühmers gehören beide zu den seltenen, als Epidermolysis publizierten Fällen, die provokationsnegativ waren. Den ersten Fall, ein $1^1/_4$ jähriges Mädchen, das nur kurz unter Beobachtung stand, möchte ich trotz des negativen Erfolges von Kneifen, Schlagen und Reiben noch am ehesten für eine typische Epidermolysis dystrophica halten (immer Stellen betroffen, die häufigen Insulten ausgesetzt waren, Milien, beginnende Nageldystrophie). Der zweite Fall bleibt völlig ungeklärt. Im Gegensatz zu den negativen Provokationsversuchen stehen auch hier die präzisen Angaben über die Lokalisation der Blasen an Stellen, die mechanischen Insulten ausgesetzt waren. Atypisch für dystrophische Epidermolysis ist besonders das Fehlen von Nagelveränderungen. — Königstein demonstrierte einen 23jährigen Mann, der früher als Pemphigus diagnostiziert worden war. Bei ihm bestanden seit dem 17. Lebensjahr Blasen am Hals und an den vorstehenden Knochenpartien. Charakteristische Atrophien an Hand- und Fingerrücken, Knien und Ellbogen. Angaben über die Nägel fehlen. Das Allgemeinbefinden war offenbar gut. Provokation gelang sehr leicht. Also anscheinend eine tardive Bullosis mechanica.

Unter zweifelhafter Diagnose wurden die Fälle von H. Fox und Mac Kee demonstriert. Der Patient von Fox war ein 2jähriges Kind, die Blasen bestanden seit der 6. Woche an Händen, Füßen und Gesicht. Das Allgemeinbefinden war offenbar gut. Die Blasen waren angeblich nicht traumatisch, doch spricht gegen die Sicherheit dieser Angabe die Lokalisation sowie der Umstand, daß drei von den Diskussionsrednern den Fall für eine Epidermolysis bullosa erklärten. — Bei Mac Kees Patienten hatte das Leiden (anscheinend nicht kongenital) hinter den Ohren begonnen. An den Händen und Füßen entstanden Blasen auf kleine Druckverletzungen. Es bestand eine Atrophie der Haut an den Händen. Schleimhaut beteiligt. Bedeutende Gewichtsabnahme. Anscheinend also ein Pemphigus mit sekundärer Bullosis mechanica.

Übrig bleiben die Fälle, die nicht als Epidermolysis publiziert sind, und die wegen des angenommenen oder behaupteten Fehlens des mechanischen Moments bei der Blasenentstehung von den Autoren (z. B. von Luithlen) größtenteils im Sinne unserer Bullosis spont. cong. aufgefaßt wurden. — v. Dürings Fall wurde schon erörtert. — Bei Hutchinsons „familiärem Pemphigus" scheint



es sich um typische Epidermolysis dystrophica gehandelt zu haben. — Hebras „erblicher Pemphigus“ wird, da über traumatische Genese nichts bekannt ist, von Kaposi und Luithlen im Sinne unserer Bullosis spont. cong. aufgefaßt, während nach Lessers Ansicht das traumatische Moment wohl nur übersehen wurde; er spricht den Fall als Epidermolysis an. — Bei dem Fall Marshalls muß die sichere Entscheidung, ob Bullosis mechanica oder Bullosis spontanea vorlag, offen bleiben. Für Epidermolysis dystrophica spricht das Auftreten bei Geschwistern, der Kongenitalismus, die Nageldystrophie, die besondere Disposition schon befallen gewesener Stellen, das gute Allgemeinbefinden und schließlich die Diskussionsbemerkung Pernets, daß er den Fall für eine milde Epidermolysis halte; dagegen spricht die Subfebris während der „Attacken“ und die Bemerkung Crockers, daß seiner Ansicht nach die Nagelaffektion ohne Zusammenhang mit den Blasen entstanden sei. Über eventuelle mechanische Genese der Blasen fehlt jede Angabe. — Der Fall von Duhring, der mir im Original nicht zugänglich war, begann auch kurz nach der Geburt, die Blasen ließen Narben, Atrophien und Nagelstörungen zurück. Über das traumatische Moment scheint nichts angegeben zu sein. Trotzdem muß man wohl mit der Möglichkeit rechnen, daß es vorhanden gewesen ist. — Ebenso liegt der Fall von Roach: kongenital, stets unverändert im Verlauf, Nageldystrophien, gutes Allgemeinbefinden. Lokalisation des Leidens nicht genau angegeben (behaarter Kopf, oberer Teil des Gesichts und Palmae frei). Da mechanische Entstehung der Blasen weder behauptet noch bestritten wird, darf man sie wohl nicht so sicher ausschließen, wie es Luithlen tut.

Alle bisher aufgezählten Fälle sind also nicht genügend ausführlich berichtet, um aus ihnen die Existenz der „Bullosis spont. cong.“ ableiten zu können. Sicherere Befunde bieten dagegen die Fälle von Nicolas et Favre und von J. Hoffmann.

Der Fall von Nicolas et Favre wurde von den Verfassern unter die Ichthyosis bullosa eingereiht. Das Leiden war kongenital. An einzelnen Stellen, besonders an den Extremitäten, war die Haut „ichthyotisch“: leicht verdickt (?), chagriniert, schuppend, pigmentiert, granuliert (?). An den „ichthyotischen“ Stellen war die Desquamation sehr stark, darunter war die Haut glatt, rosa, feucht; die abgekratzten Schuppen sind feucht, etwas weich, wie fettig (!). Die Blasen entstehen angeblich gern auf Traumen, doch auch spontan. Sie treten in Schüben auf mit fast vollständigen Remissionen. Sie befallen besonders die Extremitäten, weniger das Abdomen; eine Bevorzugung der Beuge- oder Streckseiten besteht nicht (!). Palmae, Plantae und Nägel sind frei, ebenso die Schleimhäute. Das Allgemeinbefinden ist gut. Es besteht starke Polydipsie (angeblich 5—6 l Wein und 2—3 l Wasser täglich); zu Zeiten nicht vermehrter Harnausscheidung sollen die Blasenschübe möglicherweise vermindert sein. Großvater, Tante und Onkel des Patienten sollen das gleiche Leiden haben (Mutter und 2 Brüder gesund); der Onkel soll 8—10 l Flüssigkeit täglich trinken.

Der Fall von J. Hoffmann betrifft einen 36jährigen Mann. Das Leiden war angeblich bei der Geburt vorhanden; seither war Patient nie ganz frei. Die Blasen entstanden kontinuierlich, täglich wurden neue angetroffen; sie heilten mit Pigmentierungen und weißlichen Atrophien. Selbst vorsichtiges Reiben löste sofort eine Epidermisschicht, unter der es dann stark näßte. Doch entstanden Blasen auch ohne traumatische Veranlassung. Die Blasen waren über die ganze Körperoberfläche verstreut, im Gesicht und am behaarten Kopf selten; nur der Penis war frei. Die Mundschleimhaut war beteiligt. Nägel teils dystrophisch,



teils fehlend; alle Haare, besonders das Kopfhaar spärlich. Der Urin hat normales spezifisches Gewicht; Fieber besteht nicht, die Temperatur ist eher subnormal. Als Besonderheit kommt nun noch hinzu eine erschreckende Magerkeit mit Muskelatrophie (besonders Schultergürtelmuskulatur; Deltoideus vollkommen funktionsunfähig; nur Kau- und Bauchmuskulatur kräftig), Muskelkontrakturen, Ankylosen und Ptosis der Oberlider. Seit 12 Jahren werden die Arme dünner und schwächer, seit 10 Jahren die Beine; jetzt kann Patient allein weder stehen noch gehen, ist ganz auf fremde Hilfe angewiesen. Während des Krankenhausaufenthalts besserte sich der Ernährungszustand, doch erlag der Patient ein paar Jahre später einer kopiösen Lungenblutung (Phthise?). Die Eltern waren gesund; 4 jüngere Geschwister kamen angeblich mit demselben Ausschlag zur Welt, starben aber, ohne daß der Ausschlag verschwunden wäre, im 2.—3. Lebensjahr. — Die Muskelatrophien und Ankylosen hält Hoffmann für Begleit- und Folgeerscheinungen der allgemeinen Abmagerung; eine Erkrankung des Rückenmarks ist nicht wahrscheinlich, da keine Ataxie, keine Muskelsinnstörungen, normale Reflexe und keine Entartungsreaktion bestehen; nur die galvanische und faradische Erregbarkeit ist herabgesetzt.

Diesen Fällen aus der Literatur schließt sich ein Fall an, der an unserer Klinik beobachtet wurde.

Es handelt sich um einen 13jährigen hageren, grazil gebauten, blassen, intelligenten Schüler, dessen ältere Schwester gesund ist, während sein jüngerer Bruder an genau derselben Hautkrankheit litt wie der Patient und im Alter von 11 Jahren an einer Nierenentzündung starb. Eltern gesund und nicht blutsverwandt. Patient bekam am 3. Lebenstag Blasen in der rechten Achselhöhle, die unter Puder abheilten. Mit 3 Monaten kam der erste starke Blasenschub, und seither wiederholten sich solche Schübe in jedem Jahre mehrmals. Kein Jucken. Ab und zu traten auch im Munde Blasen auf. Der Mutter fiel auf, daß Blasen oft an den Stellen auftraten, an denen sich der Knabe stieß oder schlug. Im Laufe des ersten Jahres verlor Patient sämtliche Finger- und Zehennägel. Kuren mit Lebertran, Calcium, Arsen, Jodbäder, Quarzbestrahlungen brachten keine Besserung.

Befund. Haare mittelblond, schlicht; Iris braun. Auf dem behaarten Kopf, an Nacken, Schultern, Rücken und Extremitäten mit besonderer Bevorzugung von Händen und Füßen, Ellbogen und Knien verstreute, bis handtellergroße Herde von meist circinärer Form, glattem gerötetem Zentrum und oft austernschalenähnlichen Krusten am Rand, an dessen Saum die Epidermis nicht selten blasenartig abgehoben ist. Über die ganze Körperoberfläche verstreut, besonders an den Mundwinkeln, Hand- und Fußrücken, depigmentierte rundliche oder unregelmäßig begrenzte Narben. Narbenstränge an den Nates. Palmae und Plantae mitbefallen. Sämtliche Finger- und Zehennägel fehlen; an einigen Fingern sitzen an ihrer Stelle kleinlamellöse Schuppen; Nagelfalz und Nagelbett sind verstrichen. Die Endphalangen der Finger sind kolbig aufgetrieben, lividrot verfärbt (Abb. 3).

Blutbefund normal, nie ausgesprochene Eosinophilie; WaR. negativ. Nervensystem und innere Organe o. B. Adrenalin- und Atropinreaktion schwach, Pilocarpinreaktion mäßig stark; auffallend geringe Steigerung des Blutzuckerwertes nach 100 g Traubenzucker bzw. 1 mg Adrenalin; Anfang und Ende der Blutgerinnung erheblich verzögert. Untersuchung des Serums auf Abbaufermente: Niere 7,74; Schilddrüse 8,82 (Hirsch-Jena). Nierenprüfung durch Wasserversuch: gute Funktionsfähigkeit.

Die Bildung wasserheller, sich rasch infizierender und mit dicken, schmutzigbraunen, oft terrassenförmigen Borken heilender Blasen dauerte kontinuierlich



an; täglich traten einzelne neue Blasen auf. Doch verstärkte sich die Blasenbildung zeitweise zu richtigen Blasenschüben, die im allgemeinen mit deutlicher, wenn auch nur subfebriler Erhöhung der Temperatur und meist, wenn auch nicht ausnahmslos, mit einer Verminderung der sonst normalen Harnmenge einhergingen.

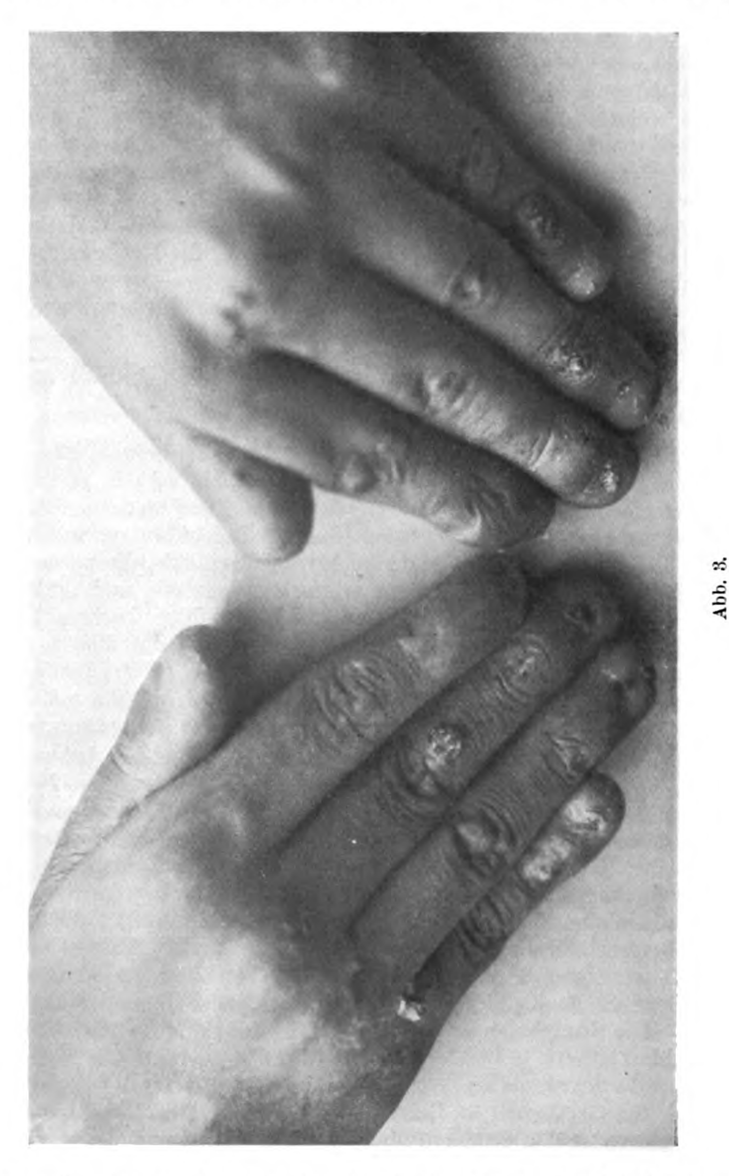


Abb. 3.

(Dieses Symptom war auch schon den Eltern des Knaben aufgefallen.) Einmal traten unter einem Pastenverband reichlich Blasen auf. Gelegentlich konnte traumatische Entstehung von Blasen beobachtet werden: einmal in der Ellenbeuge, an der Stelle der Blutentnahme (Folge des Abreibens mit Benzin?), ein anderes Mal am oberen Rande eines fest um den Unterschenkel gewickelten Zink-

leimverbandes. Bei Verbänden konnten die gewöhnlichen Kautschukheftpflaster nicht verwendet werden, da bei dem Versuch, sie abzulösen, meist eine Epidermisschicht mit abriß. Die dann freiliegende Hautstelle war nicht gerötet und ohne besondere Feuchtigkeit; bald kam es aber an ihr zu einer starken Exsudation und zur Bildung oft rupioider Krusten, deren Abheilung 14 Tage und länger brauchte. Wegen dieser Schwierigkeiten konnte ich die Versuche mit Canthariden-pflaster nicht fortführen, trotzdem bei dem ersten Versuch (24. II.) der Patient schon nach halb so langer Zeit reagiert hatte wie die sechs Kontrollen. Die mechanischen Provokationsversuche waren erfolgreich am 5. II. nach 21, 36, 11, 66, 32 bzw. 45 Kratzstrichen, ergaben also keine sehr deutlich erhöhte Neigung zu mechanischer Blasenbildung; am 23. II. erfolgte jedoch die Blasenbildung bereits nach 1, 1, 2, 3, 2, 3 bzw. 2 Kratzstrichen. Die „Urtica mechanica" war dabei deutlich. Ich stellte nachträglich fest, daß am 5. II. eine relativ ruhige Zeit war, während der 23. II. mitten in eine Periode reichlicher, mit Subfebris verbundener Blasenausbrüche fiel. — Biopsie wurde verweigert.

Diese drei Fälle können zwar nicht genügen, um das Problem der Bullosis spontanea congenita zu lösen, aber doch, um es aufzustellen. Um Epidermolysen kann es sich nicht handeln; das gleichmäßige Befallensein von Beuge- und Streckseiten und das Auftreten in Schüben mit fast vollständigen Remissionen bei Nicolas et Favre, das kontinuierliche Auftreten auch nichttraumatischer Blasen bei dem fast unbeweglichen Patienten Hoffmanns (Angaben über die spezielle Lokalisation fehlen leider!), das absolut einwandfreie Auftreten in mit leichtem Subfebris verbundenen Schüben trotz viele Monate langer Bettruhe bei unserem Patienten: dies alles beweist, daß trotz der sekundär vorhandenen Bullosis mechanica symptomatica in erster Linie ein nicht mechanisch bedingter Blasenausschlag vorliegt. Schwerer ist die Abgrenzung vorläufig gegen den Pemphigus. Theoretisch könnte man fragen, ob differentialdiagnostisch nicht auch ein zufällig kongenital beginnender typischer Pemphigus in Betracht kommt. Aber eine progressive Entwicklung des Leidens liegt anscheinend in keinem der Fälle vor, der Verlauf ist trotz der beobachteten Schübe in ausgesprochener Weise kontinuierlich, die Prognose quoad vitam ist bei Nicolas und Favre zweifellos günstig, die Ursache der bei dem Patienten Hoffmanns bestehenden Abmagerung, die sich während des Krankenhausaufenthaltes besserte und die so schwere Folgeerscheinungen gehabt haben soll, wie wir sie selbst vom Pemphigus nicht kennen, bleibt rätselhaft; in unserem eigenen Falle berechtigt der gleichmäßig schwankende Verlauf, die Prognose günstig zu stellen; festlegen kann man sich allerdings bei der Unkenntnis, in der wir über das vorläufig noch nie systematisch ins Auge gefaßte Krankheitsbild sind, damit nicht. Der Bruder unseres Patienten scheint an den Folgen einer Nephritis gestorben zu sein, bei den 4 Geschwistern von Hoffmanns Fall ist über die Ursache des Todes nichts angegeben.

Das Symptomenbild, welches wir als Bullosis spontanea congenita



aufgestellt haben, existiert also zweifellos. Sein Nachweis ist jedoch schwer, da die differentialdiagnostisch wichtigsten Symptome bisher von den Autoren zu wenig beachtet wurden, um die Rekonstruktion dieses Syndroms aus den in der Literatur niedergelegten Fällen ohne weiteres zu ermöglichen. Der Aspekt und die Entwicklung des Leidens, vielleicht auch seine Ätiologie, zeigt bei den einzelnen Fällen große Verschiedenheiten. Bemerkenswert ist bei 2 Fällen der wahrscheinliche Zusammenhang mit Störungen in der Ausscheidung des Urins, in unserem Fall der scheinbar günstige allgemeine Verlauf trotz der subfebrilen Attacken.

Zum Schluß möchte ich, gleichsam als Disposition der vorstehenden Arbeit, eine schematische Übersicht über die Symptomatologie der Blasenausschläge anfügen, wie sie sich uns durch die klinische Analyse der selbstbeobachteten und der in der Literatur beschriebenen Fälle ergeben hat:

Autonome Bullosis mechanica:

Bull. mech. simplex
Bull. mech. dystrophica
Bull. mech. tarda,
Bull. mech. neurotica et toxica.

Symptomatische Bullosis mechanica:

bei Toxidermien,
bei bullösen Dermatosen,
bei Atrophien,
bei Keratosen.

Bullosis spontanea multiformis [recidivans], (s. Dermatitis herpetiformis Duhring.)

Bullosis spontanea congenita (s. pemphigoidea).

Pemphigus.

Literatur.

Berücksichtigung fanden nur die namentlich zitierten Autoren. Bezüglich Adrian, Balzer et Alquier, Beatty, Blumer, Bukowsky, C. Fox, Goldscheider, Grünfeld, Herzfeld, Klausner, Linser, Mendes da Costa, Petrini, Peyne, Török, Wende sei auf das Literaturverzeichnis Sakaguchis verwiesen.

Alpar, Fall von Ichthyosis localis. palm. et plant. (Dem.) 1899. (Zit. nach Gassmann, Ichthyosis usw. Wien 1904.) — Bennet, Ichthyosis palmaris et plantaris. Austr. med. gaz. 1893, S. 344. — Besnier, Ichthyose à poussées bulleuses. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1889, S. 578. — Besnier, Diskussionsbemerkung. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1, 9. 1890. — Bettmann, Mißbildungen der Haut. Jena 1909. — Bettmann, Epidermolysis bullosa, in: Rieckes Lehrbuch der Hautkr. 4. Aufl. 1918. — Bloch, Diskussionsbemerkung.



Arch. f. Dermatol u. Syphilis **117**, 885. 1914. — Brocq, Pemphigus, in: La Pratique dermatologique **3**. Paris 1902. — Buschke, Diskussionsbemerkung. Dermatol. Wochenschr. **70**, 107. 1919. — Du Castel, Kératose palmaire et plantaire. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1900, S. 64. — Crocker, Dis. of the skin. III. Aufl. **1**, 252. London 1903. — Darier, Grundriß der Dermatologie. Berlin 1913. — Duhring, Congenital chron. pemphigus. Intern. clinics **3**, 254. II. Ser. 1893 (zit. nach Luithlen). — Duhring, Pemphigus in a woman of nine years' duration. Brit. journ. of dermatol. **9**, 341. 1897. — v. Düring, Ichthyosis mit pemphigoiden Eruptionen. Dermatol. Wochenschr. **15**, 608. 1892. — Ehrmann u. Fick, Kompendium der speziellen Histopathologie der Haut. Wien 1906. — Fordice, Wiederkehrender Blasenausbruch. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **122**, 12. 1918. — H. Fox, Fall zur Diagnose: Chronischer Blasenausschlag bei einem Kind von 2 Jahren. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 545. 1918. — T. Fox, Notes of unusual or rare forms of skin disease. IV. — Congenital ulceration of skin (two cases) with pemphigus eruption and arrest of development generally. Lancet 1879, I, 766. — Hallopeau, Sur une dermatose bulleuse infantiles avec cicatrices indélébiles, kystes épidermiques et manifestations buccales. Bull. de la soc. franç. de dermatol. **1**, 3. 1890. — Handford, zit. nach Bowen, Journ. of cut. dis. **16**, 261. — Hardy, Diskussionsbemerkung. Bull de la soc. franç. de dermatol. **1**, 9. 1890. — Hebra-Kaposi, Lehrbuch der Hautkrankheiten **1**, 677. 2. Aufl. Erlangen. 1874. — Hoffmann, Dermatologische Mitteilungen. 2. Hereditärer chronischer Pemphigus. Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 73. — Hutchinson, nach Luithlen. — Jadassohn, Familiäre Blasenbildung auf kongenitaler Basis usw. 9. Kongr. der Dtsch. Dermatol. Ges. 1907, S. 381. — Jadassohn und Lewandowsky, Keratosis disseminata circumscripta. Iconogr. Dermatol. Wien-Berlin 1906. Tab. VI. — Jarisch, Die Hautkrankheiten. Wien 1908. — Köbner, Bemerkungen zur neueren Literatur über Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **70**, 125. 1904. — Königstein, Pemphigus vulgaris oder Epidermolysis bullosa. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 349. 1920. — Lindstroem, Trois nouveaux cas du pemphigus foliacé de Cazenave. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1898, S. 401. — Luithlen, Epidermolysis bullosa hereditaria (Köbner), in: Mraçeks Handbuch der Hautkrankheiten **1**, 738. Wien 1902. — Lenglet, Dyskératores congénitales et leurs associations morbides. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 369. — Mac Kee, Pemphigus oder Epidermolysis bullosa (?); Arsenverfärbung. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 13. 1918. — Marshall, Two cases of congenital pemphigus. (Dem.) Arch. of dermatol. **12**, 170. 1900. — Martius, Konstitution und Vererbung. Berlin 1914. — Naegeli, Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 115. — Neisser-Jadassohn, Krankheiten der Haut, in: Schwalbe-Ebsteins Handbuch der praktischen Medizin. Stuttgart 1901. — Nicolas et Favre, Sur un cas de pemphigus chronique congénital et familial à forme d'ichthyose bulleuse. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906, S. 705. — Nikolsky, s. Lindstroem. — Pernet, zit. nach Sakaguchi. — Roach, Note on an interesting case of pemphigus. Lancet 1899, S. 88. — Rosenthal, Koinzidenz von Epidermolysis bullosa mit Dermatitis herpetiformis. Dermatol. Wochenschr. **70**, 193. 1920. — Sakaguchi, Über die Epidermolysis bullosa hereditaria: Köbner, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 381. 1915. — Siemens, Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sog. Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica), mit klinisch-experimentellen Studien über die Erzeugung von Reibungsblasen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 454. 1921. — Siemens, Über rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermatol.



u. Syphilis. **136**, 69. 1921. — Silbley, Diskussionsbemerkung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 734. 1918. — Spiegler, Pemphigus chronicus, in: Mraçeks Handbuch der Hautkrankh. II. Wien. 1905. — Startin, s. Crocker. — Stühmer, Über Epidermolysis bullosa congenita (Dystrophia cutis spinalis congenita). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**, 568. 1919. — Thilliez, De la dermatite herpétiforme de Duhring chez l'enfant. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1896. S. 1477. — Tièche, Demonstr. Schweiz. med. Wochenschr. 1918, S. 14. — Unna. Über die Duhringsche Krankheit und eine neue Form derselben. Dermatol. Wochenschr. **9**, 97. 1889. — Vidal, Lésions trophiques, d'origine congénitale à marche progressive. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1889, S. 577. — Wise and Lautman, Epidermolysis bullosa, beginning in adult life: the acquired form of the disease. Journ. of cut. dis. **33**, 441. 1915. — Zweig, Über einen Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 1. 1918.

Über die Wirkung des Salvarsans auf Warzen.
(Heilung durch intradermale Salvarsaninjektion.)

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Jadassohn].)

(Eingegangen am 29. September 1921.)

Seitdem wir wissen, daß die Warzen eine von einem filtrierbaren Erreger hervorgerufene Infektionskrankheit sind, und daß die Verrucae planae nicht selten auf Arsen reagieren, lag es nahe, die Wirkung des Salvarsans, das man in den letzten Dezennien wohl bei allen Infektionskrankheiten versucht hat, auch bei den Warzen zu studieren. Die bisher darüber bekannten Tatsachen waren nicht ermutigend. Zwar hat Loeb 1913 mitgeteilt, daß er bei 3 Fällen von Verrucae planae (und bei 1 Fall von Lichen Vidal) überraschende Heilerfolge durch intramuskuläre bzw. intravenöse Injektion von 0,26 Altsalvarsan bis 0,6 Neosalvarsan gesehen hat; aber seither sind in dieser Richtung keine neuen Publikationen erschienen. Auch fiel an unserer Klinik bei den vielen Patienten und Patientinnen, die Salvarsankuren durchmachen, eine Wirkung solcher Kuren auf zufällig vorhandene Warzen (vulgäre und plane) bisher nie auf. Eine Einwirkung des Salvarsans auf Verrucae vulgares wurde überhaupt noch nicht beobachtet; selbst in einem der Loebschen Fälle, in dem außer den planen Warzen im Gesicht Verrucae vulgares der Finger bestanden, zeigten diese letzteren keine Spur von Reaktion, so daß Loeb daraus den Schluß zieht, daß die Verrucae vulgares mit den Verrucae planae wahrscheinlich nichts zu tun hätten, sondern als Affectio sui generis zu betrachten seien.

Angesichts dieser völlig ungeklärten Verhältnisse kam mir die Idee, der Frage nach der Wirkung des Salvarsans auf Warzen dadurch näher zu treten, daß ich versuchte, das Salvarsan direkt auf die Warzen einwirken zu lassen. Ich spritzte deshalb eine entsprechend verdünnte Neosalvarsanlösung (0,15 : 40 bis 0,15 : 15 Neosalvarsan in physiologischer NaCl-Lösung) mit einer 1 ccm Pravazspritze in die Warzen ein und infiltrierte mit $1-1^1/_2$ Teilstrichen die Warzen bzw. das unter ihnen befindliche Gewebe.

Im ganzen wurden 34 Fälle behandelt, von denen 10 aus der weiteren Beobachtung fortblieben. Von den übrigen 24 konnten 11 Fälle bis zu einem end-



gültigen Resultat verfolgt werden. Von diesen, ebenso wie von den anderen 13 Fällen wurden viele in mehreren Sitzungen zu wiederholten Malen und an verschiedenen Efflorescenzen behandelt. Von den 11 bis zu Ende beobachteten Fällen waren schließlich 9 geheilt, 2 unbeeinflußt; bei den 9 geheilten Fällen hatte stets eine einmalige Einspritzung genügt, die beiden ungeheilten hatten auf zweimalige Einspritzungen nicht reagiert. Von den 13 nicht zu Ende beobachteten Fällen waren am Ende der Beobachtung 4 zum Teil geheilt, 5 gebessert, 4 unverändert. Unter den Fällen, die ganz oder zum Teil geheilt waren, war einer mit 1 proz. Lösung, 3 mit 0,15 : 20 und 9 mit 0,15 : 40 gespritzt worden. In 4 Fällen wurde zweimal in die gleiche Verruca injiziert; in zwei von diesen Fällen wurde beobachtet, daß die Warze, die auf die erste Einspritzung nicht reagiert hatte, auf die Wiederholung der gleichen Einspritzung hin verschwand; der dritte Fall lag entsprechend, doch war hier bei der zweiten Einspritzung eine stärkere Konzentration des Mittels verwendet worden; im vierten Fall war die Warze 3 Monate nach der ersten Injektion größer und succulenter geworden, während sie sich 3 Monate nach der zweiten Injektion an ihrer Oberfläche mit dicken Hornmassen bedeckt hatte.

Die Schmerzhaftigkeit der Salvarsaneinspritzungen war unbedeutend. In 8 Fällen wurde nichts notiert, 24 mal wurde angegeben, daß keine Schmerzen bestanden hatten, 7 mal ist vorübergehendes Brennen vermerkt, nur 5 mal wurde über Schmerzen geklagt, die zweimal 1—2 Stunden, 3 mal bis zum Abend bestanden hatten. In zweien der letztgenannten Fälle hatte es sich um ziehende Schmerzen gehandelt, die in dem einen Fall sogar bis in die Schulter ausgestrahlt haben sollen. In den 3 schmerzhaftesten Fällen war mit verschiedenen Lösungen (0,15 : 15, : 20 und : 40) behandelt worden.

Zweimal wurde an der behandelten Warze eine Rötung beobachtet, die wochenlang bestand; bei 3 anderen Fällen zeigte die Basis der Warze in den Tagen bzw. Wochen nach der Injektion einen blauroten bis schmutzig-braunroten Saum. 3 mal konstatierte ich längere Zeit nach der Behandlung keinen Rückgang, sondern eine Vergrößerung und ein Weicherwerden der Warze, einmal nach der zweiten Spritze die Entwicklung harter Hornmassen. Die Heilung ging in mehreren Fällen so vor sich, daß die Warze weicher und lockerer wurde, schließlich die im Zentrum vorhandenen mosaikartigen Bröckel herausfielen, und der nun noch übriggebliebene scharfe Rand allmählich abflachte. Unter den geheilten Warzen befanden sich zwei stark papillomatöse, in den anderen Fällen handelte es sich um Verrucae vulgares aller Größen und Arten. Von den zwei Verrucae-planae-Fällen wurde einer geheilt, der andere blieb unbeeinflußt.

Das Endresultat der Heilung war in den meisten Fällen so, daß die Stelle der Warze gar nicht mehr oder nur mit Mühe infolge noch vorhandener geringer Unregelmäßigkeiten des Hautreliefs wiedergefunden werden konnte. In ein paar Fällen war das beobachtete Endresultat eine stecknadelkopfgroße, platte, glänzende (in einem Fall mit Akrocyanose deutlich cyanotische) Stelle oder ein ganz flaches, Verruca-plana-ähnliches Plättchen. Einmal blieb eine geringe Pigmentierung zurück.

Die Zeit, die zur Heilung nötig war, war in den einzelnen Fällen sehr verschieden, im Durchschnitt auffallend lang. Im schnellst heilenden Fall betrug sie 10 Tage, am häufigsten 6 Wochen, ein paarmal dehnte sie sich bis zu 4 Monaten aus. In manchen, später geheilten Fällen war nach 8 Tagen bis selbst nach 5 Wochen noch keine sichere Veränderung zu sehen.

In mehreren Fällen verschwanden gleichzeitig mit den behandelten Warzen die unbehandelten, ein Phänomen, das ja auch andere Autoren schon oft beschrieben haben.

In 6 Fällen spritzte ich zur Kontrolle einzelne Warzen mit 1 proz. Acid. arsenicosum-Lösung. Bei dem ersten dieser 6 Fälle verschwand die Salvarsanwarze, während die Arsenwarze unverändert blieb. Im zweiten Fall zeigte die Arsenwarze gleichfalls keine Veränderung, im dritten waren beide Arsenwarzen nach 3 Monaten deutlich abgeflacht, während die Salvarsanwarzen und die unbehandelten Warzen keine Änderung zeigten. Die übrigen 3 Arsenfälle entzogen sich meiner Beobachtung. Nach der Arseninjektion klagten 3 der Patienten über stärkeres Brennen.

Ich suchte die Wirkung des Salvarsans auch auf Molluscum contagiosum, Psoriasis und sekundärsyphilitische Maculae und Papeln festzustellen, brach aber die Versuche wieder ab, da ich bei den ersten von mir in dieser Richtung behandelten Fällen nichts von einer Einwirkung sah.

Aus früheren Versuchen wissen wir, daß in dem therapeutischen Verhalten auf Arsen und Quecksilber bei interner Anwendung (White) eine Analogie besteht zwischen den planen Warzen einerseits, der Syphilis andererseits (Jadassohn). Es hat sich ferner ergeben, daß das Quecksilber (intern) gelegentlich auch auf vulgäre Warzen wirkt (Ziegler), was wir vom Arsen noch nicht wissen. Aus meinen Versuchen geht nun hervor, daß auch das Salvarsan (lokal) harte Warzen zum Schwinden bringen kann. Dadurch scheint, die Spezifität der Wirkung vorausgesetzt, die interessante, die therapeutischen Reaktionen betreffende Analogie zwischen den harten Warzen und der Syphilis um ein weiteres Moment bereichert.

Allerdings wird durch meine Versuche noch nicht einwandfrei bewiesen, daß die Wirkung des Salvarsans auf die Warzen eine spezifische ist. Erfahrungsgemäß reagieren Warzen gelegentlich auf die allerverschiedensten Maßnahmen; nach Ritter genügt auch eine entzündliche Hyperämie, um Warzen zu beseitigen. Meine Versuche müssen also nach der Richtung erweitert werden, daß man zur Kontrolle intraverrucale Injektionen mit anderen entzündungserregenden Lösungen macht. Auch wäre es nötig, die von mir begonnenen Versuche mit Acidum arsenicosum fortzusetzen. Trotzdem läßt sich vielleicht schon jetzt für eine spezifische Wirkung des Salvarsans die Tatsache anführen, daß die entzündlichen Erscheinungen (Schmerzen, Rötung) im allgemeinen gering und daß sie bei manchen positiv reagierenden Fällen überhaupt nicht konstatierbar, bei anderen negativ reagierenden relativ ausgesprochen waren. Bemerkenswert ist, daß die Erfolge in den einzelnen Fällen (sogar gelegentlich bei den einzelnen Warzen desselben Patienten) so außerordentlich verschieden waren, daß man daran denken könnte, in Analogie zu den bekannten Fällen „salvarsanresistenter Syphilis“ von „salvarsanresistenten Warzen“ zu reden. Der Umstand, daß gelegentlich sogar die einzelnen Warzen desselben Patienten auffallend verschieden reagierten, muß allerdings dazu veranlassen, den Grund dieser Salvarsanresistenz zum Teil einfach in Verschiedenheiten der lokalen Verhältnisse zu suchen.





Was die praktische Bedeutung der von mir festgestellten Salvarsanwirkung anlangt, so läßt sich auch hierüber noch nichts Abschließendes sagen. In einigen meiner Fälle erfolgte die Heilung so schmerzlos und glatt, daß man die Methode bei diesen Fällen retrospektiv geradezu als die der Wahl hätte bezeichnen können. Von vornherein ist das aber nicht möglich; das liegt einmal daran, daß wir die Vermeidung von Schmerzen bei dieser Methode noch nicht sicher in der Hand haben, und zweitens an der Unzuverlässigkeit der Wirkung im einzelnen Falle. Es ist nicht ausgeschlossen, daß beide Übelstände sich durch eine genauere Erforschung der richtigen Methodik (Konzentration und Menge der Injektionsflüssigkeit, Tiefe der Injektion usw.) und eine eventuelle schon vorher mögliche Erkennung und Ausscheidung der salvarsanresistenten Fälle noch weitgehend abstellen lassen, und daß dann die Salvarsanbehandlung der harten Warzen auch mit breiterer Indikation anwendbar wird. Bei der Unannehmlichkeit und Schwierigkeit, welche die Behandlung speziell multipler größerer Warzen macht, würde die Erreichung dieses Zieles sicher als ein Fortschritt begrüßt werden.

Literatur.

Jadassohn, Verrucae planae. (Dem.) Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte. 1917. Nr. 51. — Loeb, Erfahrungen mit Ehrlichs Dioxy-diamido-arsenobenzol (606). Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 30. — Loeb, Heilung der Verrucae planae durch Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 168. — Ritter, Zur Entstehung und Behandlung der Warzen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 439. — White, The use of mercury in verrucae planae. Journ. of cut. dis. **33**, 738. 1915. — Ziegler, Über die Quecksilberbehandlung von Warzen (und spitzen Kondylomen). Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 332.

Stammbaum einer Ichthyosisfamilie nebst Bemerkungen über die Vererbungsart der Ichthyosis.

Von

San.-Rat Dr. **Leven** (Elberfeld).

(Eingegangen am 11. Oktober 1921.)

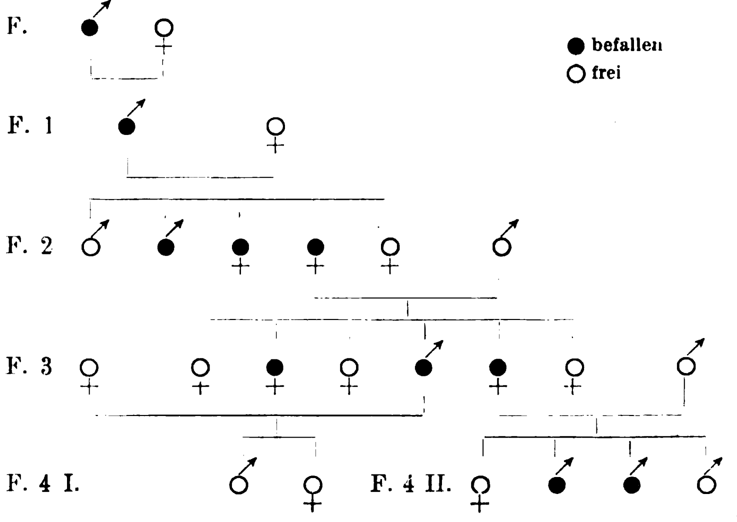
Die Ichthyosis vulgaris gehört zu den vererbbaren Hautkrankheiten; über die Art der Vererbung ist noch nicht viel und nichts Sicheres bekannt. H. W. Siemens bezeichnet sie in seiner „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie" als „zum Teil dominant, zum Teil recessiv?" und spricht sich in einer Arbeit über „Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft bei den Dermatosen" (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **132**) dahin aus, daß die von Thibierge bei diesem Leiden angenommene erhöhte Belastung mit elterlicher Blutsverwandtschaft, die ja das Kennzeichen recessiver Vererbung ist, nicht bewiesen sei. Man finde nach Gaßmann in einem Viertel der Fälle das gleiche Leiden bei Vorfahren und Nachkommen, in einem weiteren Fünftel nur bei Geschwistern, bei dem Rest solitär. Recessive Vererbung kommt also nach Siemens höchstens für einen Teil der Fälle von I. v. in Betracht. Weil nun bei dem in Rede stehenden Leiden recessive Vererbung nur bei einer Minderzahl der Fälle in Frage kommt, trennt der genannte Autor dasselbe von der Ichthyosis foetalis (Keratosis diffusa connata), da bei diesem Leiden der Nachweis erbracht sei, daß es sich recessiv vererbt. Die Méneausche Ansicht, daß Ichthyosis vulgaris und Ichthyosis foetalis wesensgleiche, nur graduell verschiedene Prozesse seien, wird von S. abgelehnt.

In einer weiteren Arbeit über „Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten" (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**) erörtert S. dann mit Bezug auf die bekannte von Tilesius beschriebene Familie Lambert die Frage, ob es sich bei der Ichthyosis um eine geschlechtsgebundene oder geschlechtsbegrenzte Vererbung handelt. Die Geschlechtsbindung ist ausgeschlossen, da bei ihr eine Vererbung vom Vater auf den Sohn nicht vorkommen kann und gerade bei dieser Familie sich das Leiden in mehreren Generationen vom Vater auf den Sohn vererbt hat. Auch die Annahme einer geschlechtsbegrenzten Vererbung bei der Familie L. weist Siemens als auf zu unsicherer Grundlage beruhend zurück.



In bezug auf die Einzelheiten der geschlechtsgebundenen und geschlechtsbegrenzten Vererbung verweise ich auf die angegebenen Siemensschen Arbeiten und will zur Erleichterung des Verständnisses nur kurz die Siemenssche Definition anführen. „Die geschlechtsgebundene Vererbung von Krankheiten kommt dann zustande, wenn eine pathologische Erbanlage in der geschlechtsbestimmenden Erbeinheit, also in den Geschlechtschromosomen, lokalisiert ist. Bei der geschlechtsbegrenzten Vererbung handelt es sich dagegen um eine Erbanlage, die nicht in der geschlechtsbestimmenden Erbeinheit lokalisiert ist, deren Manifestation nur durch die geschlechtsbestimmende Erbeinheit beeinflußt wird. Hier sind also die betreffenden Erbanlagen zwar über beide Geschlechter gleich verteilt (im Gegensatz zur geschlechtsgebundenen Vererbung!), vermögen sich aber bei einem der Geschlechter nur schwer oder gar nicht zu äußern. Ist die Geschlechtsbegrenzung eine totale oder absolute, so ist ausschließlich das eine Geschlecht manifest erkrankt, ist sie eine partielle oder relative, so äußert sich das Leiden bei dem einen Geschlecht nur leichter, ist also bei ihm (in verschiedenem Grade) häufiger als bei dem anderen Geschlecht."

Ich habe nun vor kurzem Gelegenheit gehabt, den Stammbaum einer Ichthyosisfamilie aufzunehmen und bin auf die Vererbungsverhältnisse etwas näher eingegangen, weil ich dieselben im Anschluß an den Stammbaum erörtern möchte.



Die vorstehende Zeichnung zeigt zunächst, daß es sich um Kranke handelt, deren Erbanlagen-Paarlinge verschieden sind; dabei ist der krankhafte Paarling dominant gegenüber dem gesunden, d. h. er überdeckt diesen und das Individuum ist manifest krank. Die dominante Natur der krankhaften Anlage geht aus der direkten Vererbung hervor. Es ist ja das Kennzeichen für die Dominanz, daß die Erbkrankheit in jeder Generation auftritt. Bei recessiv-erblichen Krankheiten wird, falls die Erbanlagenpaarlinge verschieden sind — Heterozygotie — der kranke Paarling vom gesunden überdeckt, und der Kranke ist äußerlich gesund. Nur wenn beide Paarlinge die krankhafte



Anlage haben — Homozygotie — ist der Träger manifest krank. Bei recessiv-erblichen Leiden haben wir die direkte Vererbung nur dann, wenn die krankhafte Veranlagung bei beiden Eltern vorhanden ist. Es sind dann folgende Fälle möglich:

I. Ein Partner homozygot, der andere heterozygot: die Hälfte der Kinder ist manifest krank.

II. Beide Partner heterozygot: $^1/_4$ der Kinder manifest krank.

III. Beide Partner homozygot: Alle Kinder manifest krank.

Die Vererbungsformel, nach welcher der Stammbaum zu deuten ist, ist folgende: $k'g \times gg = k'g + k'g + gg + gg$ (k = krank, g = gesund; der Strich oben bedeutet dominant). Die Krankheitsanlage ist also bei dem einen Partner heterozygot vorhanden, wie sich aus der ungefähr gleichen Zahl von Gesunden und Kranken in den einzelnen Generationen ergibt; Die Gesamtzahl der Kranken bzw. Gesunden in den f_1-, f_2-, f_3- und f_4-Generationen ist überhaupt die gleiche. Wäre die krankhafte Anlage homozygot vorhanden gewesen, so müßten bei dominantem Charakter derselben alle Descendenten krank sein.

Wollte man im vorliegenden Falle ein recessives Leiden annehmen, so wäre dies nur möglich unter Zugrundelegung sehr unwahrscheinlicher Verhältnisse. Zu einer gleichen Anzahl von Kranken und Gesunderscheinenden kann, wie schon oben gesagt, ein recessives Leiden nur dann führen, wenn der eine Partner homozygot, also auch manifest krank, und der andere heterozygot, äußerlich gesund wäre. Ist es nun im allgemeinen schon bei einem so seltenen Leiden, wie es die Ichthyosis darstellt, recht unwahrscheinlich, daß eine solche Paarung stattfindet, so wäre es geradezu im höchsten Maße gezwungen anzunehmen, daß dies viermal der Fall gewesen sein sollte. Lediglich bei dem kranken Manne der f_3-Generation läge die Möglichkeit einer recessiven Vererbungsart vor, da die beiden Kinder bis jetzt gesund geblieben sind. Aber dieses Zahlenverhältnis ist zu klein, um daraus Schlüsse zu ziehen, und die Unwahrscheinlichkeit zu groß angesichts der besprochenen Verhältnisse in den anderen Generationen. Daß nun zwei mit derselben recessiven Erbanlage Behaftete zur Ehe zusammenkommen, wird sich im allgemeinen bei selteneren Leiden wie der Ichthyosis nur bei Heiraten unter Blutsverwandten ereignen. Angesichts des vorliegenden Stammbaumes müßte sich dies viermal ereignet haben, was gewiß im äußersten Maße unwahrscheinlich ist.

So ist also die Annahme eines recessiven Leidens im vorliegenden Falle höchst unnatürlich und gezwungen, diejenige der dominanten hingegen höchst wahrscheinlich, ja geradezu selbstverständlich.

Was nun weiter die Frage der Geschlechtsbindung anbetrifft, so liegt eine solche in meinem Falle, wie aus dem Stammbaum hervorgeht,



auf keinen Fall vor, da ja bei Geschlechtsgebundenheit eine Vererbung vom Vater auf den Sohn nicht vorkommt. Ebenso fällt die Annahme einer totalen Geschlechtsbegrenzung fort, weil bei ihr nur ein Geschlecht manifest krank ist, bei meinem Stammbaum aber beide Geschlechter beteiligt sind. Und schließlich ist auch eine beschränkte Geschlechtsbegrenzung nicht anzunehmen, weil die Verteilung der Kranken unter den beiden Geschlechtern eine fast gleiche ist: 5 ♂ : 4 ♀.

Fasse ich das Ergebnis der Stammbaumanalyse zusammen, so spricht dasselbe für die beiden Siemensschen Annahmen. Es zeigt erstens, daß, wenn überhaupt, dann doch nur für einen Teil der Fälle bei Ichthyosis vulgaris ein recessiv-erbliches Leiden vorliegen kann und spricht zweitens dafür, daß die Ichthyosis vulgaris von der Ichthyosis foetalis ihrem Wesen nach verschieden ist, die Richtigkeit der Siemensschen Angabe vorausgesetzt, daß die Ichthyosis foetalis ein recessiv erbliches Leiden ist. Schließlich geht aus dem Stammbaum hervor, daß bei den in ihm aufgeführten an Ichthyosis leidenden Personen weder eine Geschlechtsbindung noch eine totale Geschlechtsbegrenzung vorliegt, mit größter Wahrscheinlichkeit auch keine beschränkte Geschlechtsbegrenzung.

Nachtrag bei der Korrektur: In den verschiedenen Generationen liegt nach Angabe meines Patienten keine Blutsverwandtenehe vor; auch sind mit Ausnahme der f_2-Generation Männer und Frauen aus verschiedenen Orten. Der Ort, dem das Ehepaar der f_2-Generation und aus den anderen Generationen noch 4 Personen entstammen, ist eine kleine Landgemeinde, in der nach Mitteilung meines Patienten, der selbst aus diesem Orte ist, außer in seiner Familie keine Ichthyosisfälle sind. Auch diese Momente, die ich der Vollständigkeit halber noch anführe, sprechen gegen ein recessiv-erbliches Leiden.

Beitrag zur Spontanheilung der plastischen Induration der Corpora cavernosa penis[1]).

Von

Priv.-Doz. Dr. **Otto Sachs.**

(Eingegangen am 16. Oktober 1921.)

In der Literatur liegen Beobachtungen vor, nach welchen trotz Anwendung aller gebräuchlichen therapeutischen Maßnahmen nicht nur Mißerfolge, sondern auch weitere Ausbreitung der plastischen Indurationen zu verzeichnen waren. Andererseits sind Fälle von Finger, Riehl, Neisser, Schäffer, Sachs, Callomon u. a. beschrieben worden, die ohne jede Therapie oder nur nach wenig eingreifender Behandlung (Karlsbader Kur, Jodkali, selbst nach einer Milchtrinkkur) eine vollständige Rückbildung der plastischen Induration zeigten.

Bekanntlich haben alle bisherigen therapeutischen Bestrebungen zur Heilung der plastischen Induration, abgesehen von den wenigen Fällen von Galewsky und Hübener, Buschke, Delbanco, Dreyer, Galewsky und Weiser im Sinne einer teilweisen oder vollständigen Rückbildung der platten- und knotenförmigen Infiltrate, zu keinem Erfolge geführt. Das Interesse für das Krankheitsbild der plastischen Induration wird noch dadurch gesteigert, daß mit der plastischen Induration vergesellschaftet — allerdings in wenigen Fällen — die Dupuytrensche Contractur gemeinsam in Erscheinung tritt. Plastische Induration und Dupuytrensche Contractur bei einem gichtfreien Individuum ist ein Beweis für die klinische und anatomische Zusammengehörigkeit der genannten sklerosierenden Fascitiden, deren gemeinsame Ursache uns zwar derzeit noch unbekannt, aber weder in Allgemeinerkrankungen, wie Gicht usw., noch großen Traumen zu suchen ist (R. O. Stein). In Übereinstimmung mit anderen Autoren, wie Finger, Jadassohn, Schäffer, Sachs, Neumark, R.O.Stein, Callomon, Zislin, Martenstein, Bründle u. a., legt diese Koinzidenz den Gedanken nahe, daß die genannten sklerosierenden Fascitiden ätiologisch zusammengehören und auf eine gemeinsame Ursache zu beziehen sind.

Wichtig sind die bereits erwähnten Beobachtungen über Spontanheilungen von plastischen Indurationen. Der von Callomon schon in der Publikation vom Jahre 1910 (Med. Klinik 1910, Nr. 13) als Fall IV gekennzeichnete Kranke mit

[1]) Auszugsweise vorgetragen auf dem V. Kongreß der deutschen Gesellschaft für Urologie, Wien, 30. September 1921.



seinen unnachgiebigen Indurationen und seinen eigenartig schweren Funktionsstörungen in Form profuser Blutungen beim Coitus, die auf Schleimhautruptur des in der Erektion stark abgeknickten Penis beruhten, zeigte zwei Jahre später nahezu völlige Spontanheilung. Die knorpelharte, etwa $1^1/_2$ cm breite Verhärtung, die im Schwellkörper spangenartig die Urethra umklammert hatte, war so gut wie geschwunden und nur noch als fast pergamentdünner, lamellöser Rest abtastbar. Diesen Schwund konnte Callomon nach weiteren 5 Jahren in vollkommenstem Maße beendet finden; die Funktion war wieder hergestellt, die Deviation bei Erektion angeblich ganz geschwunden, Schmerzen und Blutungen intra coitum nie wiedergekehrt. Hier liegt das seltene Vorkommnis der Spontanheilung vor, und zwar einer Dauerheilung ohne Rezidiv.

Bei einem zweiten 44jährigen Manne, der wegen heftiger Schmerzen beim Beischlaf mit den charakteristischen Knoten und plattenförmigen Einlagerungen im Schwellkörper zur Beobachtung kam, sich aber weder innerlich noch örtlich irgendwie behandeln ließ, war schon nach 3 Monaten ein partieller Rückgang der Indurationen einwandfrei feststellbar.

Dem von Callomon bereits geäußerten Zweifel bezüglich des von Delcroix de Coster publizierten Falles von völligem Schwinden der Indurationen nach Tuberkulinbehandlung innerhalb $3^1/_2$ Monaten kann ich mich nur vollständig anschließen. Entweder liegt hier eine Fehldiagnose oder eine Spontanheilung vor.

Als ich nun 7 Patienten mit plastischen Indurationen zur Kontrolle einberufen habe, bin ich bei 6 von diesen, von welchen einige bereits seit dem Jahre 1909 in meiner Beobachtung stehen, durch die Tatsache überrascht worden, daß die Indurationen spontan, bei vier Patienten vollständig und bei zweien zum größten Teil geschwunden waren. Unter diesen vier restlos als geheilt anzusehenden Fällen stand einer seit dem Jahre 1911, ein zweiter seit 1913 in meiner Behandlung, zwei andere erst seit dem Jahre 1919 und 1920. Der erste seit 1911 in meiner Beobachtung stehende Patient gibt an, daß die Induration schon nach 2 Jahren vollständig geschwunden war. Bei dem 4. Patienten — seit dem Jahre 1910 beobachtet —, sowie bei dem 5. — seit 1913 in Beobachtung — war die Rückbildung als eine nahezu vollständige zu bezeichnen. Der 7. Patient hatte eine röntgenologisch festgestellte Knocheneinlagerung in seiner 3 cm langen und $1^1/_2$ cm breiten, seit dem Jahre 1910 bestehenden Induration, daher konnte auch eine spontane Involution nicht gut erwartet werden.

Mit dieser Rückbildung der plastischen Induration war auch der Coitus, der früher gar nicht oder nur mit großen Schmerzen ausgeführt werden konnte, wieder möglich geworden. Auffallend erscheint in meinen Fällen die Tatsache, daß in einigen die Indurationen erst nach sehr langer Zeit, z. B. nach 10—11 Jahren, in anderen schon nach 1—2 Jahren zur vollständigen Rückbildung gelangten.

Derartig spontane, vollständige wie teilweise Rückbildungen verdienen, so selten sie sind, besondere Beachtung. Die oftmals durch keine, wie immer geartete Behandlung aufzuhaltende Vergrößerung der Indurationen beweist, daß im Blute Stoffe zirkulieren können, die als „fibroplastische" zu bezeichnen wären. Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Nomenklatur der in Rede stehenden Affektion als „plastische Induration" als eine gutgewählte aufzufassen. Diese uns zurzeit noch unbekannten Stoffe scheinen uns, wie die klinische Beobachtung lehrt, eine bestimmte Affinität zum Gewebe der Tunica albuginea der Corpora cavernosa penis und zu den Fascien der Palmar- und Plantaraponeurose zu haben, die zu dem bekannten Krankheits-

bilde der plastischen Induration bzw. Dupuytrenschen Contractur führen kann.

Die spontane Rückbildungsmöglichkeit der Knoten und plattenförmigen Einlagerungen ist eine noch viel zu wenig gewürdigte Tatsache und verdient nach zweifacher Richtung unser Interesse. Dieselbe ist erstens bei der Beurteilung von Heilerfolgen zu berücksichtigen, zweitens gibt sie uns einen Wegweiser ab, daß außerdem im Blute Stoffe zirkulieren müssen, welche einen Abbau dieser Indurationen ermöglichen. Diese „fibrolytischen" Stoffe könnten bei der Behandlung dieser Affektion eine Rolle spielen und einen neuen Weg für die Therapie derselben weisen. Welcher Natur diese Stoffe sind, darüber wissen wir heute noch nichts. Bei einer neuen Behandlungsart müssen wir solche Stoffe einführen, welchen entweder direkt eine fibrolytische Eigenschaft zukommt, oder welche die Bildung fibrolytischer Körper anzuregen imstande sind. Hier hätte die Chemie und die biologischen Hilfswissenschaften ein dankbares Arbeitsfeld.

Ich bin nun von dem Gedanken ausgegangen, eine verdauende Substanz, wie es z. B. eine wässerige Pankreatinlösung darstellt, zur subcutanen Injektion zu verwenden. Als Vorversuch wurde das folgende Experiment im Chemischen Institut der Krankenanstalt Rudolfsstiftung — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Ernst Freund, dem ich für seine liebenswürdige Unterstützung und freundlichen Ratschläge bestens danke — ausgeführt. Es wurde die Tunica albuginea der Corpora cavernosa penis des Rindes abpräpariert und durch eine Woche der Autolyse einer $^1/_{10}$ proz. doppeltkohlensauren Natronlösung unter aseptischen Kautelen überlassen. Von diesem Autolysat wird der Äther verdunsten gelassen und davon $^1/_4$ ccm einer weißen Ratte subcutan injiziert. Dieses Versuchstier hat die Injektion sehr gut vertragen. Einer zweiten Ratte wird die gleiche Quantität von in wässeriger Trypsin- (Pankreatin-) Lösung vollständig verdauter Tunica albuginea des Rindes subcutan eingespritzt. Nach der Injektion war die Ratte matt, hat nicht gefressen, erholte sich aber nach zwei Tagen vollständig.

Bei einem 48jährigen Manne mit einem 15 Jahre bestehenden, sehr derben Knoten nach einer abgelaufenen rechtsseitigen Epididymitis kam es nach sechs subcutanen Injektionen der Verdauungsflüssigkeit (wässerige Trypsinlösung + Tuniga albuginea) zu einer ganz beträchtlichen Verkleinerung des Knotens, so daß von demselben, der ungefähr walnußgroß war, ein kleines, bohnengroßes Knötchen zurückblieb. Als erste Injektion wurde $^1/_4$ ccm dieser Verdauungsflüssigkeit + Tunica albuginea subcutan am linken Vorderarm gegeben, nach der Injektion bildete sich an der Injektionsstelle eine schmerzhafte, mit Rötung einhergehende Schwellung, außerdem bestand Fieber. Nach Ablauf der lokalen Reaktionserscheinungen wurde nach 4 Tagen als zweite Injektion $^1/_2$ ccm, dann in der gleichen Weise $^3/_4$ ccm (zweimal) und schließlich als fünfte und sechste Injektion 1 ccm injiziert.



Dieser Vorversuch beweist, daß es Substanzen gibt, welche zu derben, fibrösen Gewebe eine Affinität haben und dieses elektiv angreifen. Dieser gelungene Vorversuch muntert jedenfalls zu weiteren Versuchen auf, da es sich ja auch um ein einfaches Verfahren handelt.

Wenn der von Delcroix de Coster publizierte Fall tatsächlich eine plastische Induration war, so wäre das völlige Schwinden der Knoten nach Tuberkulinbehandlung innerhalb $3^1/_2$ Monaten vielleicht auf eine Lyse der Knoten durch das Tuberkulin selbst zu beziehen, vielleicht auf eine anregende Wirkung des Tuberkulins zur Bildung von fibrolytischen Stoffen zurückzuführen. Vielleicht spielt außer der spezifischen Komponente beim Tuberkulin die Wirkung des artfremden Eiweißes, der Proteinkörper, auch eine Rolle.

Jedenfalls steht das eine fest, daß wir dem von der Natur vorgezeichneten Weg nachgehen müssen, um die im Blute kreisenden fibroplastischen und fibrolytischen Körper zu erforschen. So wird es uns auch verständlich, daß die plastische Induration ebenso wie die Dupuytrensche Contractur nur die Folge einer sklerosierenden Noxe darstellen.

Vielleicht sind auch die in einigen Fällen mit Thiosinamin, Fibrolysin, Arsen, Jodkali, Karlsbader Kur erzielten Erfolge auf die Bildung von fibrolytischen Substanzen zu beziehen. Röntgen- und Radiumbehandlung (Galewsky und Weiser, Neumark, Buschke, Dreyer, Delbanco, Callomon u. a.) haben ja nur die Zerstörung der Knoten und Infiltrate zum Ziele, können die Proliferation neuer Knoten nicht verhindern, da ja durch diese Therapie die supponierten fibroplastischen Stoffe nicht zerstört werden. Der Mißerfolg bei operativer Entfernung der Knoten, vielmehr das Rezidivieren derselben (Sachs) ist doch wahrscheinlich auf die nach der operativen Entfernung fortdauernde Wirkung der fibroplastischen Substanzen auf die Tunica albuginea zu beziehen. Diesen Mißerfolgen stehen günstige Heilresultate durch operative Entfernung der Knoten in den Fällen von Galewsky und Hübener, Verth und Scheele u. a. gegenüber.

Es soll nun Aufgabe weiterer Studien sein, die fibroplastischen und fibrolytischen Stoffe zu erforschen oder Arzneikörper ausfindig zu machen, welche die Bildung von fibrolytischen Stoffen anregen. Aber auch Versuche mit Extrakten von Verdauungsflüssigkeit (wässerige Pankreatinlösung + Tunica albuginea) wären zur Involution dieser Indurationen anzustellen. Weiter wäre zu untersuchen, ob Verdauungsflüssigkeiten, wie z. B. konzentrierte wässerige Pferdepankreaslösung allein zum Ziel führt, oder ob nicht durch Pankreatinlösung verdaute Tunica albuginea des Rindes oder vom Menschen intensiver, d. h. sensibilisierender wirkt als die Injektion einer konzentrierten wässerigen Pankreatinlösung allein.



(Aus der Dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin. [Dir. Arzt: Prof. Dr. Wechselmann].)

Über den Einfluß des Salvarsans auf die Blutgerinnung.

Von

Dr. W. Trost,

Assistenzarzt der Abteilung.

(Eingegangen am 22. Oktober 1921.)

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Gerinnung des Blutes innerhalb wie außerhalb des Körpers unter anormalen Verhältnissen, sei es bei bestimmten Erkrankungen des Organismus, sei es nach dem Verlassen seines natürlichen Behälters, des Blutgefäßsystems, oder durch den Zusatz von irgendwelchen organischen oder anorganischen Stoffen, entweder überhaupt nicht erfolgt oder eine auffallende Hemmung erfährt. Wir wissen, um nur einige Beispiele anzuführen, daß diese biologisch außerordentlich wichtige Eigenschaft des Blutes bei dem so überaus merkwürdigen hereditären und familiären Zustande der Hämophilie fast vollkommen fehlt, und daß unter manchen krankhaften Umständen bei schweren Fällen von Ikterus (Cholämie), Morbus Basedowii und bei hochgradigen Anämien, besonders bei der perniciösen Anämie mit Verminderung der Blutplättchen, eine Verlangsamung und Verminderung der Blutgerinnung stattfindet. Weniger bekannt dürfte die Beobachtung sein, daß das Blut des Hämothorax in der Pleurahöhle flüssig bleiben und daß dieses ungerinnbare Blut auch außerhalb des Körpers auf keine Weise zur Gerinnung gebracht werden kann. Ebenso gerinnt auch das bei Hämoptoe ausgehustete Blut nicht und ist ebensowenig zur Gerinnung zu bringen. Von den chemischen Substanzen halten die Gerinnung die konzentrierten Neutralsalzlösungen, die Nucleinsäuren, die Oxalate und Citrate zurück. Gerinnungswidrig sind ferner gewisse zähflüssige Lösungen organischer Substanzen, wie Hühnereiweiß und Zucker. Auch sehr starkes Verdünnen des Blutes mit Wasser verlangsamt oder verhindert die Gerinnung.

Biologisch wichtiger ist das Ausbleiben oder die Verzögerung der Gerinnungsfähigkeit durch gewisse Substanzen, die schon bei Einverleibung in den Körper gerinnungshemmend wirken, also das Blut nach dem Aderlassen schwerer gerinnen lassen. Hierher gehören die



Injektionen von gallensauren Salzen. Ebenso wirken der Blutegelextrakt, das Serum vom Aal und gewisse Schlangengifte.

Neuerdings hat nun A. Tzanck in seinen Arbeiten: „Incoagulabilité sanguine in vitro par les arsénbenzènes" und „Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes" die Angaben gemacht, daß organische Arsenverbindungen schon in kleinen Mengen (z. B. 0,01 g Neosalvarsan bei Zugfügung von 100 g Blut) in vitro die Gerinnungszeit auf das Doppelte bis Dreifache verlängern, und daß intravenöse Injektionen therapeutischer Dosen von Substanzen der Salvarsangruppen die Gerinnbarkeit des Blutes vorübergehend und je nach der Menge der eingespritzten Lösung in hemmendem Sinne beeinflussen.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Wechselmann wurden diese Feststellungen von Tzanck auf unserer Abteilung an einer Reihe von Versuchen nachgeprüft, deren Ergebnisse ich im folgenden mitteilen möchte.

Von den vielen zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit angegebenen Methoden wurden die von Bürker und W. Schultz benutzt, da diese die zuverlässigsten und genauesten sein sollen. Nach Bürker verwendet man einen besonderen Apparat, der bei einer konstanten Temperatur von 25° C gehalten wird. In diesem liegt ein hohlgeschliffener Objektträger, auf dem man 1—2—3 Tropfen destillierten Wassers mit ebensoviel Tropfen aus der Fingerbeere entnommenen Blutes mischt. Mit einem lang ausgezogenen gereinigten Glasstäbchen kontrolliert man dann alle $^1/_2$ Minuten die Zeit, wann man das erste Fibrinfädchen anhebt. Die Gerinnung beginnt bei dieser Methode normalerweise nach 6—7 Minuten.

Die Hohlperlencapillarmethode von W. Schultz besteht darin, daß alle $^1/_2$ Minuten die einzelnen Glieder der mit dem zu untersuchenden Blute gefüllten Hohlperlencapillare abgebrochen und in je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung (bei Zimmertemperatur) ausgeschüttelt werden. Sobald man kleinste Fibrinfädchen flottieren sieht, notiert man den Beginn der Gerinnung, der hier im Durchschnitt normalerweise nach 9 Minuten eintritt.

Selbstverständlich wurde das Blut für die ersten Versuche in vitro von Patienten entnommen, die keine Lues hatten und noch nie mit Salvarsan behandelt worden waren. Da ich meine Versuchsreihe so anordnete, daß ich hintereinander Neo-, Natrium-, Silber- und Neosilbernatriumsalvarsan benutzte, und den Patienten nicht zumuten konnte, sich jedesmal 100 g Blut entnehmen zu lassen, verwendete ich nicht wie Tzanck 100 g Blut, sondern nur 10 g und reduzierte auch dementsprechend die Salvarsanmenge.

Die ersten Versuche mit der Hohlperlencapillarmethode ergaben bei einer Zimmertemperatur von durchschnittlich 15° C folgende Resultate:

		G.-Z.
I.	Blut + Aqua destill. āā	12 Min
	10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	$34^1/_2$ „
	10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	25 „
	10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	23 „
	10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel.	$28^1/_2$ „
II.	2 Tropfen Blut + 2 Tropfen Aqu. dest.	8 Min.
	2 „ „ + einige Körnchen Neo-Salv.	20 „
	2 „ „ + einige Körnchen Natr.-Salv.	$14^1/_2$ „
	2 „ „ + einige Körnchen Silb.-Salv.	13 „
	2 „ „ + einige Körnchen Neosilbernatr.-Salv.	15 „



G.-Z.

III. Blut + Aqua destill. aa . . . . 10 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . . $26^{1}/_{2}$ Min.
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . 25 „
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . 20 „
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel. $20^{1}/_{2}$ „

IV. Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . 9 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . . keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . . keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gel keine Ger.

Bei Benutzung der Bürkerschen Methode fielen die Versuche folgendermaßen aus:

G.-Z.

V. Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . 7 Min.
5 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst. . 20 „
5 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst. . $15^{1}/_{2}$ „
5 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest gelöst . . 13 „
5 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel. 17 „

VI. Blut + Aqua destill. aa . . . . $5^{1}/_{2}$ Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst . 18 „
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst . 12 „
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst . 12 „
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gel. $12^{1}/_{2}$ „

VII. Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . 6 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst . $18^{1}/_{2}$ „
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst . $12^{1}/_{2}$ „
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst . 13 „
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gel. $14^{1}/_{2}$ „

VIII. Pat. B. (Gonorrhöe)
Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . $5^{1}/_{2}$ Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . 14 „

Pat. S. (Ikterus).
Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . 7 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst 7 „

Pat. D. (Bubo).
Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . 5 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . 9 „

Pat. W. (Ulcus molle).
Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$. . . . . 5 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel. 11 „

IX. Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$ . . . . 7 „
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst. keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gel. keine Ger.

	G.-Z.
X. Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$	$7^1/_2$ Min.
10 ccm Blut + 0,1 Neo.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst .	keine Ger.
10 „ „ + 0,1 Natr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst .	keine Ger.
10 „ „ + 0,1 Silb.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst .	keine Ger.
10 „ „ + 0,1 Neosilbernatr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gel.	keine Ger.

Der Ausfall sämtlicher Versuche bestätigt also die von Tzanck gemachten Beobachtungen, daß die organischen Arsenverbindungen schon in kleinen Mengen die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro hemmen. Am wirksamsten zeigt sich in dieser Hinsicht das Neosalvarsan, das die Gerinnungszeit um ungefähr das Doppelte bis Dreifache verlängert. An zweiter Stelle steht in dieser Beziehung das Neosilbernatriumsalvarsan, dann folgen das Natrium- und Silbersalvarsan. Natürlich spielt neben der Menge des Salvarsans auch die Menge der Verdünnungsflüssigkeit für das verlangsamte Zustandekommen der Gerinnung eine wesentliche Rolle. Wir sehen in den Versuchen I, III, V und VIII, wo das Salvarsan in 1 ccm Aqua destillata gelöst wurde, eine verhältnismäßig stärkere gerinnungshemmende Wirkung des Salvarsans als in den Versuchen VI und VII, wo die gleiche Salvarsanmenge bei 2 ccm Verdünnungsflüssigkeit die Gerinnung in einer auffallend kürzeren Zeit zuläßt, und die Versuche IV und IX zeigen uns sogar bei Anwendung verschiedener Methoden, daß beim Gebrauch von zuviel Lösungsflüssigkeit eine Gerinnung überhaupt ganz ausbleibt. In ganz derselben Weise kommt selbstverständlich hierbei auch die Menge des verwendeten Blutes als einflußreicher Faktor in Betracht.

Auf der anderen Seite muß natürlich auch die Salvarsandosis den Mengenverhältnissen von Blut und Verdünnungsflüssigkeit angepaßt werden. Aus dem Versuche X geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß hier die Salvarsanmenge zu groß gewählt ist, um noch eine Gerinnung zustande kommen zu lassen.

Diese Beobachtung führte nun zu der Erwägung, welche kleinste Salvarsanmenge wohl gerade die Grenze bilde für das Auftreten von Fibrinfäden im Blute. Zu dem Zwecke wurden folgende Untersuchungen mit Neosalvarsan angestellt:

Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$	7 Minuten
1 ccm Blut + 0,1 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Ger.
1 „ „ + 0,05 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,01 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,005 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	ca. 6—7 Std.
1 „ „ + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	ca 4 Stunden.
Blut + Aqua destill. $\overline{aa}$	$8^1/_2$ Minuten
1 ccm Blut + 0,1 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,05 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,01 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,005 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	ca. 10 Stund.
1 „ „ + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	ca. 5 Stund.



Hieraus geht hervor, daß bei diesen Mengenverhältnissen von Blut und Lösungsflüssigkeit 5 mg Neosalvarsan nach mehreren Stunden noch zur Gerinnung führt, während, wie weitere Versuche ergaben, 6—9 mg Neosalvarsan die Koagulation schon verhindern.

Zur Nachprüfung der Mitteilungen von **Tzanck**, daß intravenöse Injektionen therapeutischer Dosen von Substanzen der Salvarsangruppen die Gerinnbarkeit des Blutes vorübergehend verändern, und daß die gerinnungshemmende Wirkung quantitativ nach der Menge der eingespritzten Substanz verschieden sei, wurde bei vielen Patienten das Blut auf seine Gerinnungsfähigkeit vor und nach der Injektion, bald unmittelbar danach, bald 10—30 Min. später, in einer Reihe von Fällen auch nach Stunden und oft erst am nächsten Tage untersucht, meist aber keine wesentlichen zeitlichen Differenzen, in wenigen Fällen minimale Verlängerung, die aber auch auf Fehlerquellen der Methode beruhen kann, in anderen Fällen sogar eine Verkürzung der Gerinnungszeit gefunden. Selbst nach 5, 10 und 15 Injektionen der verschiedenen Salvarsanpräparate war eine diesbezügliche Veränderung des Blutes nicht festzustellen. Aus welchem Grunde die gerinnungshemmende Eigenschaft des Salvarsans in dem im Körper kreisenden Blute nicht wie beim Reagensglasversuch zutage tritt oder, wie **Tzanck** sich ausdrückt, nur „vorübergehend" besteht, ist schwer nachzuweisen. Wahrscheinlich sind hierauf die Konzentrationen der Salvarsanlösung, das große Blutquantum, die feine Verteilung des eingespritzten Salvarsans während des Kreislaufes, vielleicht auch die Körpertemperatur von Einfluß.

Ich lasse die einzelnen Versuche hier folgen:

Pat Z. (Lues I).	G.-Z.
Vor der Kur	7 Minuten
Nach 0,2 Neosilbernatriumsalvarsan	9 „
Nach 0,9 Neosilbernatriumsalv. + 0,9 Natr. Salv. in 5 Spritzen	9 „
Nach 0,9 Neosilbernatriumsalv. + 3,15 Natr.-Salv. in 10 Spritzen	8 „

Pat. H. (Lues II).	
Vor der Kur	10 Minuten
Nach 0,2 Neosilbernatriumsalvarsan	10 „
Nach 1,4 Neosilbernatriumsalvarsan	$9^1/_2$ „

Pat. S. (Lues II).	
Vor der Kur	8 Minuten
Nach 0,3 Natriumsalvarsan	8 „
Nach 1,5 Natriumsalvarsan	$8^1/_2$ „

Pat. Z. (Lues II).	
Vor der Kur	7 Minuten
Nach 0,3 Natriumsalvarsan	7 „
Nach 1,1 Natriumsalvarsan	$7^1/_2$ „



Pat. V. (Lues I).

Vor der Kur	6 Minuten
Nach 0,3 Natriumsalvarsan	7 „
Nach 0,75 Natriumsalvarsan	6 „

Pat. G. (Lues latens).

Vor der Kur	$5^1/_2$ Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	6 „
Nach 1,3 Neosalvarsan	6 „

Pat. A. (Lues I).

Vor der Kur	5 Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	5 „
Nach 1,8 Neosalvarsan	6 „

Pat. H. (Lues I).

Vor der Kur	6 Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	$5^1/_2$ „
Nach 2,8 Neosalvarsan	6 „

Pat. Za. (Lues I).

Vor der Kur	$5^1/_2$ Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	$6^1/_2$ „
Nach 2,1 Neosalvarsan	6 „

Pat. U. (Lues I + Go.).

Vor der Kur	$6^1/_2$ Minuten
Nach 0,2 Neosilbernatriumsalvarsan	7 „
Nach 0,7 Neosilbernatriumsalvarsan	7 „

Pat. Sch. (Tabes).

Nach 3,45 Natriumsalvarsan + 4,5 Neosalvarsan + 0,2 Sublimat in 18 Spritzen	7 Minuten

Es hat sich also aus vorstehenden Untersuchungen ergeben, daß der normale Ablauf der Blutgerinnung durch ganz geringe Salvarsanmengen eine Verlangsamung erfährt, eine Erscheinung, die im Reagensglasversuch deutlich, nach intravenöser Injektion des Salvarsans aber nicht immer sicher zutage tritt. Diese Eigenschaft des Salvarsans, die Blutgerinnung zu verzögern, resp. zu verhindern, der man bisher sehr wenig Beachtung geschenkt hat, ist von ausschlaggebender Bedeutung für die ganze intravenöse Anwendung des Salvarsans; denn Arzneimittel, welche diese Eigenschaft nicht besäßen, ja sogar eine intravitale Blutgerinnung begünstigen würden, könnten durch Thrombose und Embolie die allergrößten Gefahren herbeiführen. Es muß daher bei allen Modifikationen des Salvarsans, zumal bei Kombination mit anderen Metallen, vor der Anwendung am Menschen in Zukunft eine genaue Prüfung auch in dieser Hinsicht erfolgen.

Eine Erklärung für die Gerinnungshemmung des Salvarsans zu finden und im einzelnen genau zu analysieren, worauf diese Veränderung beruht, ob hierbei vielleicht Antikörper gegen die Gerinnungssubstanzen

wirken, oder ob durch das Salvarsan erst im Blute indirekt gerinnungshemmende Stoffe, wie z. B. Antithrombin, Antithrombogen oder Antithrombokinase gebildet werden, ob andererseits eine Veränderung der Thrombokinase, des Serocyms, des Fibrinogens oder gar des Fibrinfermentes selbst durch das Salvarsan erfolgt, ist m. E. eine schwer zu lösende Aufgabe, zumal doch über den Zusammenhang und den Ablauf des Gerinnungsprozesses selbst noch große Unklarheit herrscht und verschiedene Meinungen sich gegenüberstehen.

Nach Abschluß dieser Arbeit finde ich im Archiv für Dermatologie und Syphilis eine diese Frage betreffende Angabe von Felke, der durch sehr einleuchtende und interessante Versuche mit erythrocytenfreiem Plasma nachweist, daß die Gerinnungshemmung nicht auf reine Arsen- oder Oxydationswirkung des Salvarsans zurückzuführen ist, daß der Angriffspunkt hierbei auch nicht in den Calciumionen zu suchen ist, sondern daß die für das Zustandekommen der Gerinnung sehr wichtigen Eiweißstoffe, das Serocym und das Fibrinogen, infolge der erheblichen globulinlösenden Kraft des Salvarsans unwirksam werden und dadurch der normale Ablauf der Blutgerinnung beeinträchtigt wird.

Literatur.

Bürker, Blutplättchen und Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1904. — Hirschfeld, Lehrbuch der Blutkrankheiten. — Morawitz, Die Gerinnung des Blutes. — Rosin, Hämophilie und Blutgerinnung. Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie, 7, Heft 1/2. — Felke, Untersuchungen über den Einfluß von Salvarsan auf den Ablauf serologischer Reaktionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 134.



Beitrag zur Frage der Impetigo contagiosa und des Ekthyma.

Von

Dr. med. **Dora Fuchs.**

(Aus der Dermatologischen Klinik zu Breslau [Dir. Geh. Rat Jadassohn].)

(Eingegangen am 25. Oktober 1921.)

Die Streitfrage über die Ätiologie der Impetigo contagiosa s. vulgaris wurde durch die eingehenden bakteriologischen Untersuchungen Sabourauds und Lewandowskys insofern entschieden, als beide Autoren in den bekannten Efflorescenzen dieser Krankheit so gut wie immer Streptokokken nachwiesen und daraus den Schluß zogen, daß die Impetigo contagiosa s. vulgaris zu den streptogenen Erkrankungen der Haut gehöre. Unter seinem Berner Material (100 Fällen) beobachtete Lewandowsky einen atypischen Fall von Impetigo contagiosa, bei dem es ihm nicht gelang, Streptokokken nachzuweisen, wohl aber dem Staphylococcus aureus in Reinkultur. Weitere Mitteilungen solcher Fälle von staphylogener Impetigo liegen in der Literatur vor von Minna Model und Marta Ehrlich aus der Berner Klinik. K. und Sch. Dohi beschrieben eine in Japan epidemisch auftretende Impetigo, bei der stets Staphylococcus albus in Reinkultur gefunden wurde. Auf Grund seiner Beobachtungen an dem Berner Material stellte Jadassohn in seinem Vortrage über Pyodermien 1912 dem wohlbekannten klinischen Bilde der streptogenen Impetigo das der staphylogenen gegenüber, und es gelang ihm, die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale beider Formen festzulegen. Aus jüngster Zeit liegen bakteriologische Untersuchungen bei Impetigo contagiosa von Flehme und Farley vor. Beide Autoren fanden stets Streptokokken, allerdings betont Flehme ausdrücklich, daß er unter seinen 55 untersuchten Fällen niemals das von Jadassohn geschilderte Bild der staphylogenen Impetigo sah.

Auf dem letzten dermatologischen Kongreß (Hamburg 1921) konnte nun Lewandowsky an der Hand eines außerordentlich großen Materials den Nachweis erbringen, daß die staphylogene Impetigo nicht so selten ist, wie nach den wenigen Fällen der Literatur angenommen werden könnte. Auch er beobachtete, daß beide Formen nicht nur ätiologisch verschieden sind; sie zeigen auch jede für sich ihre charakteristischen Merkmale, die die Diagnose: streptogene oder staphylogene Impetigo mit einer fast an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu stellen erlaubt. Durch diese Mitteilungen Lewandowskys erscheint uns die Frage der Impetigo contagiosa in ein neues Licht gerückt, und es dürfte somit von Interesse sein, die Untersuchungsergebnisse bei Impetigo an einem größeren Material unserer Klinik (Dezember 1918 bis September 1921) mit den neuesten Beobachtungen Lewandowskys zu vergleichen.



Die bakteriologischen Untersuchungen nahmen wir nach der von Lewandowsky empfohlenen Methode vor, indem wir mit einer spitz ausgezogenen Platinnadel unter die Krusten herunter bzw. in die Blasen eingingen und das Material auf Schrägagar in mehreren Strichen verteilten. Zu gleicher Zeit wurde in jedem Fall noch Untersuchungsmaterial in Bouillon gebracht. Die Kulturen wurden nach 24 Stunden untersucht.

Unsere 258 untersuchten Impetigo-Patienten zeigten mit Ausnahme von 42 Fällen, auf die ich später zurückkommen werde, das bekannte klinische Bild der gewöhnlichen Impetigo contagiosa, das zu schildern sich hier erübrigt. Unter unseren Kranken waren 57 Erwachsene und 201 Kinder. Familieninfektionen beobachteten wir 23 mal. In 216 Fällen fanden wir bei der bakteriologischen Untersuchung Streptokokken, die nach der Zahl der Kolonien die stets auch vorhandenen Staphylokokken bei weitem überwogen. Lewandowsky hatte in 25% seiner Fälle Streptokokken in Reinkultur gefunden. Flehme gibt an, daß er unter 8 von 10 frischen Impetigo contagiosa-Fällen nur Streptokokken fand. Meine von Lewandowsky und Flehme abweichenden Befunde sind vermutlich darauf zurückzuführen, daß ich nicht besonders darauf bedacht war, ganz frische Efflorescenzen zu untersuchen. Im Gegensatz zu Flehme verzichteten wir von vornherein auf eine Klassifizierung der Streptokokken und begnügten uns nur mit der Feststellung, daß sie in Bouillon in langen Ketten wuchsen.

In den 42 Fällen, die schon klinisch von dem gewöhnlichen Bilde der Impetigo abwichen, fanden wir Reinkulturen von Staphylokokken und zwar abgesehen von zwei Fällen stets Staphylococcus aureus. Wir lassen eine ganz kurze Beschreibung dieser 42 Fälle folgen, weil wir glauben, daß durch diese Kasuistik die Eigentümlichkeiten der staphylogenen Impetigo den Fachgenossen noch eindringlicher vor Augen geführt werden können als durch eine einfache klinische Zusammenfassung. Wo nichts anderes bemerkt ist, fanden wir in diesen 42 Fällen Staphylococcus aureus in Reinkultur.

1. 6. II. 1919. 7 Jahre. Auf der rechten Schulter kinderhandtellergroßer serpiginöser Herd. Zentrum abgeheilt. Ein Kranz dünner graugrünlicher Krusten, peripher von diesen deutliche Reste einer serösen Blase. Während der Behandlung entsteht am Rumpf eine talergroße seröse Blase mit gefältelter Decke.

2. 19. IV. 1919. 14 Jahre. Auf beiden Wangen disseminiert auffallend dünne honiggelbe Krusten von Linsen- bis Pfenniggröße auf leicht gerötetem Grund. Dazwischen kleine seröse Bläschen mit gefältelter Decke.

3. 19. IV. 1919. 12 Jahre. Schwester von Fall 2. Zeigt dieselben Efflorescenzen am Kinn.

4. 11. IV. 1919. 14 Jahre. Auffallend dünne, kleine honiggelbe Krusten im Gesicht und auf der Stirn, dazwischen linsen- bis bohnengroße seröse Blasen mit gefältelter Decke.

5. a) 5. IX. 1919. 14 Tage alt, typisches Pemphigoid. b) 11. IX. 1919. 4 Jahre, Bruder von 5a. Am linken Mundwinkel beginnend, Zentrum abgeheilt, Kranz dünner grauer Krusten, peripher von diesen deutlicher Rest einer serösen Blase.



6. 29. IX. 1919. 1 Jahr alt. Auf der rechten Wange etwa markstückgroße honiggelbe dünne Kruste. Am Rand deutlicher Rest einer serösen Blase.

7. 1. X. 1919. 22 Jahre. Am Kinn etwa talergroße dünne honiggelbe Kruste. Am Rand deutlicher Rest einer serösen Blase

8. a) 5. IX. 1920. 27 Jahre. In der Gürtelgegend linsen- bis markstückgroße seröse Blasen mit schlaffer Decke und feinem roten Hof. Während der Behandlung schießen gleiche Blasen am Rumpf und in den Achselhöhlen auf. Bei vollkommener Entfernung der Blasendecke und Pinselung des Grundes mit Jodtinktur Abheilung der Efflorescenzen in 24 Stunden.

Bleiben kleine Blasenreste am Rand stehen, so bietet sich am nächsten Tag das Bild einer Impetigo circinata mit firnisartiger Kruste und Blasenrest an der Peripherie. Die Efflorescenz ist am 2. Tag doppelt so groß wie am ersten.

b) 17. IX. 1920. 12 Jahre. Schwester von Fall 8a. Auf der rechten Wange typische streptogene Impetigo mit derben honiggelben Krusten. Kulturell: Staphylococcus aureus und Streptokokken.

9. a) 4. X. 1920. 32 Jahre (Ihr 14 Tage altes Kind vor 2 Tagen an „Blasenausschlag" gestorben). Am Gesäß handtellergroßer serpiginöser Herd, Zentrum abgeheilt. Dünne grau-gelbliche Krusten, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

b) $1^1/_2$ Jahre. Kind von 9a. Typischer streptogener Impetigoherd im Gesicht mit dicken graugelblichen Krusten. Kulturell: Staphylococcus aureus und Streptokokken.

10. 29. XI. 1920. 40 Jahre. Auf der Stirn disseminierte Herde mit kleinen firnisartigen honiggelben Krusten.

11. 29. II. 1921. 32 Jahre. Disseminiert im Gesicht linsen- bis bohnengroße papierdünne honiggelbe Krusten. Dazwischen kleine seröse Bläschen und circinäre Efflorenscenzen mit Resten einer Blasendecke an der Peripherie.

12. 4. III. 1921. 28 Jahre. Disseminiert im Gesicht kleine honiggelbe firnisartige Krusten, dazwischen linsengroße Bläschen, teils mit serösem Inhalt, teils liegt die gefältelte Blasendecke fest der Unterlage auf. Am Kinn circinärer Herd. Auf der Stirn abgeheilte pigmentierte Stellen.

13. 24. III. 1921. 22 Jahre. Auf dem Nasenrücken honiggelbe talergroße Kruste. Disseminiert am Hals linsengroße, teils seröse, teils getrübte Bläschen mit gefältelter Decke. In Krusten und serösen Bläschen Staphylococcus aureus rein, in einem getrübten Bläschen Staphylococcus albus in Reinkultur.

14. 24. III. 1921. 29 Jahre. Am Kinn disseminiert honiggelbe firnisartige Krusten. Auf der linken Wange kleine Bläschen mit serösem Inhalt. Auf der rechten Daumenkuppe prall gefüllte eitrige Blase. In allen Efflorescenzen Staphylococcus aureus rein.

15. 26. III. 1921. 17 Jahre Auf Stirn und rechter Wange disseminiert honiggelbe firnisartige Krusten von Bohnengröße.

16. 21. VI. 1921. 5 Jahre. Auf der linken Wange serpiginöser Herd mit dünnen goldgelben Krusten im Zentrum und deutlichem Rest einer serösen Blase an der Peripherie. Am Hals bohnengroße, seröse schlaffe Blase.

17. 24. VI. 1921. 15 Jahre. Auf Nase, Wange und Kinn kreisrunde dünne honiggelbe Krusten; an einzelnen Herden deutlicher Rest einer serösen Blase an der Peripherie.

18. 27. VI. 1921. 14 Jahre. Disseminiert über Gesicht und Hals, bohnengroße, honiggelbe, firnisartige Krusten, dazwischen seröse schlaffe Bläschen.

19. 5. VII. 1921. 36 Jahre. (Ihr 3 Wochen altes Kind vor 2 Tagen an Pemphigoid gestorben.) Von der rechten Wange auf den Nasenrücken übergreifend circinärer Herd, dünne honiggelbe Krusten, am Rande deutlicher Rest einer serösen Blase. Ein gleicher Herd auf der rechten Wange. Während der Behandlung tritt über dem rechten Auge bohnengroße seröse schlaffe Blase auf.



20. 7. VII. 1921. 42 Jahre. Auf der linken Wange pfenniggroßer circinärer Herd mit firnisartigen, honiggelben Krusten und Resten einer serösen Blase an der Peripherie. Auf dem rechten Handrücken talergroße, schlaffe Blase, die im Zentrum auf der Unterlage aufzuliegen scheint, während an der Peripherie noch wenig seröser Inhalt vorhanden ist.

21. 7. VII. 1921. 19 Jahre. Tochter von Fall 20. Auf der linken Wange Herd in Kinderhandtellergröße, der durch Zusammenfließen einzelner kleinerer Herde entstanden zu sein scheint. Firnisartige honiggelbe Krusten. Auf der linken Halsseite schlaffe, bohnengroße Blase mit leicht getrübtem Inhalt. Während der Behandlung treten schlaffe seröse Blasen von etwa Bohnengröße auf der linken Wange, der Stirn und linken Schulter auf.

22. 25. VII. 1921. 6 Jahre. Auf der Nase und beiden Wangen teils kreisrunde firnisartige graugelbliche Krusten, teils seröse schlaffe Blasen. Am linken Oberschenkel bohnengroßer Herd, Zentrum dicke gelbgraue Kruste. Peripherie Blasenrest mit eitrigem Inhalt. Kulturell: In den Efflorescenzen des Gesichts Staphylococcus aureus in Reinkultur, am Oberschenkel Staphylococcus aureus, albus und Streptokokken.

23. 27. VII. 1921. 5 Jahre. Disseminiert über Gesicht und Hals, firnisartige goldgelbe Krusten mit deutlichen Blasenresten an der Peripherie.

24. 3. VIII. 1921. 21 Jahre. Pflegerin von Fall 21. An Hals, Rumpf und Extremitäten bohnen- bis markstückgroße seröse, schlaffe Blasen.

25. 1. VIII. 1921. 37 Jahre. Am rechten Nasenwinkel, auf Wange und Nase übergreifend markstückgroße, firnisartige, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

26. 1. VIII. 1921. 4 Jahre. Kind von Fall 25. Auf der Stirn circinärer Herd mit deutlichem Rest einer serösen Blase an der Peripherie.

27. 3. VIII. 1921. 32 Jahre. An Armen und Beinen Quaddeln von Mückenstichen. Auf dem linken Fußrücken pfenniggroße, schlaffe Blase mit weißlich getrübtem Inhalt.

28. 6. VIII. 1921. 18 Jahre. Disseminiert über Gesicht, Hals und Ohren, teils kreisrunde, firnisartige, honiggelbe Krusten, teils bohnengroße, schlaffe, seröse Blasen.

29. 6. VIII. 1921. 8 Jahre. Auf dem Nasenrücken bohnengroßer Herd. Zentrum erodiert. Peripherie Rest einer serösen Blase. Auf der linken Hälfte 2 talergroße, circinäre Herde mit abgeheiltem Zentrum, einem Kranz dünner, graugrünlicher Krusten.

30. 8. VIII. 1921. 20 Jahre alt. Disseminiert über das ganze Gesicht kleine, runde, firnisartige, honiggelbe Krusten, dazwischen bohnengroße, schlaffe, seröse Bläschen.

31. 8. VIII. 1921. 15 Jahre. Disseminiert, besonders an den seitlichen Partien der Wange, linsen- bis bohnengroße, firnisartige, honiggelbe Krusten.

32. 9. VIII. 1921. 8 Jahre. Schwester von Fall 32. Dieselben Efflorescenzen auf der linken Wange.

34. 16. VIII. 1921. 16 Jahre. Am Kinn, auf die Wange übergreifend, talergroße, dünne honiggelbe Kruste. An der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

35. 18. VIII. 1921. 11 Jahre. Markstückgroße Herde an beiden Beinen. Im Zentrum dünne, honiggelbe Krusten, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase. Auf dem linken Handrücken talergroße, weißlich getrübte, schlaffe Blase.

36. 22. VIII. 1921. 14 Jahre. An der Nase und am Kinn je ein Herd mit dünner, honiggelber Kruste.

37. 23. VIII. 1921. 8 Monate. Im Gesicht 6 etwa talergroße Herde im Zentrum firnisartige, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer schlaffen, serösen Blase.



38. 31. VIII. 1921. 11 Jahre. Circinärer Herd auf der linken Wange und Schläfe. Dünne, honiggelbe Krusten, peripher deutlicher Rest einer serösen Blase. Während der Behandlung entsteht eine bohnergroße, schlaffe, seröse Blase auf der Stirn.

39. 1. IX. 1921. $1^1/_2$ Jahre. Auf Kinn und Nase disseminiert kleine, firnisartige, honiggelbe Krusten.

40. 5. IX. 1921. 2 Jahre. Am linken Arm pfenniggroßer Herde, Zentrum dünne, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

41. 5. IX. 1921. 4 Jahre. Bruder von Fall 40. Am linken Bein markstückgroßer Herd wie bei Fall 40.

42. 9. IX. 1921. 14 Jahre. Am Kinn linsengroße, pralle, seröse Bläschen, dazwischen firnisartige, honiggelbe Krusten. Auf dem rechten Handrücken geöffnete, eitrige Blase. Am rechten Zeigefinger talergroßer Herd, im Zentrum dünne, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

Bei der kritischen Betrachtung dieser 42 Fälle drängt sich uns dieselbe Ansicht auf, die Jadassohn und Lewandowsky vertreten, nämlich, daß die staphylogene Impetigo von der streptogenen klinisch verschieden und bei Kenntnis ihrer charakteristischen Merkmale von dieser im allgemeinen leicht zu unterscheiden ist. Im Gegensatz zu der streptogenen Impetigo finden wir bei ihr so gut wie immer, und zwar in allen Stadien Blasen oder wenigstens deutliche Blasenreste. Die Blasen sind in meinem Material meist schlaff gewesen (Lewandowsky bezeichnet sie als prall gespannt, abgesehen von großen, schlaffen Blasen, die sich entwickeln, wenn die Krustenbildung ausbleibt!). Der Inhalt ist serös, seltener und dann nur bei älteren Blasen, leicht getrübt. Zur Krustenbildung kommt es nicht in allen Fällen, sondern es kann der Blaseninhalt verdunsten und die Blasendecke als weißes Häutchen auf einer geröteten, feuchten Unterlage aufliegen. Kommt es zu Krusten, so sind diese wohl noch häufiger, als bei der Impetigo streptogenes honiggelb und meist firnisartig, im Gegensatz zu den viel dickeren Krusten der letzteren. Die Entzündungserscheinungen in der Umgebung der Efflorescenzen sind außerordentlich gering; in selteneren Fällen findet sich ein feiner roter Hof. Disseminierung und Ausbreitung der Erkrankung auf die dem Gesicht benachbarten Körperteile ist nach unseren Beobachtungen wesentlich häufiger, als bei der streptogenen Impetigo, ebenso Auftreten selbst nur am Rumpf und an den Extremitäten. Andererseits ist das Vorkommen vereinzelter oder ganz weniger Efflorescenzen anscheinend häufiger, als bei der streptogenen (wie auch Minna Model, allerdings nur auf Grund von zwei Fällen hervorhob). Abheilung mit Pigmentation sahen wir nur in einem Falle. Dazu muß aber bemerkt werden, daß bei der Mehrzahl unserer Fälle aus äußeren Gründen die vollkommene Abheilung nicht beobachtet werden konnte.

Bei unserem Material war die Neigung zur Bildung circinärer Efflorescenzen relativ groß. Unter den 42 Fällen sahen wir diese zehnmal. Das scheint uns besonders auffallend, da unter den 216 Fällen streptogener Impetigo nicht ein Fall war, während Lewandowsky bei fünf



Fällen von Impetigo circinata Streptokokken fand. Dagegen beschrieb später Marta Ehrlich ebenfalls aus der Berner Klinik zwei Fälle von Impetigo circinata staphylogenes. Auf Grund dieser Beobachtung kommt sie zu dem Schlusse, „daß auch die soviel seltenere atypische, durch Staphylokokken bedingte Impetigo eine morphologische Abart hat, die durch circinäre Entwicklung (und dünne Krusten) charakterisiert ist". Dieser Ansicht können wir auf Grund unseres Materials beipflichten; wir möchten sogar annehmen, daß die circinäre Form bei der staphylogenen Impetigo häufiger ist als bei der streptogenen. (Ganz in Übereinstimmung mit Lewandowskys Angaben in seinen neuesten Mitteilungen!)

Bei 216 Fällen streptogener Impetigo fanden wir nur zwölfmal, d. h. in 5,4%, dagegen unter 42 Fällen staphylogener Impetigo zehnmal, das ist in 23,8% Familieninfektion. Dreimal ging diese von einem an Pemphigoid erkrankten Säugling aus. Nach den zahlreichen in der Literatur mitgeteilten bakteriologischen Untersuchungen (Lewandowsky, Whitfield, Soltmann, Hofmann, Tamm, Porter, Cole und Ruh, Birende u. a.) besteht wohl kein Zweifel mehr darüber, daß das Pemphigoid in den allermeisten Fällen auf Infektion mit Staphylococcus aureus beruht. Auch an der Kontagiosität dieser Dermatose ist nicht zu zweifeln, da des öfteren Endemien in Entbindungsanstalten und Säuglingsheimen beobachtet wurden. Erwachsene und ältere Kinder scheinen für diese Infektion bei weitem nicht so disponiert zu sein wie Säuglinge; doch sind einwandfreie Übertragungen staphylogener Hauterkrankungen von pemphigoidkranken Säuglingen auch auf Erwachsene beobachtet. So berichten Hofmann und Tamm über je einen Fall, in dem die betr. Mütter an Impetigo contagiosa erkrankten. In beiden Fällen bot die Erkrankung der Mütter das klinische Bild der staphylogenen Impetigo, und dem entsprach auch die bakteriologische Untersuchung, die stets Staphylococcus aureus in Reinkultur ergab. Porter berichtet über zwei Endemien im Frauen- und Kinderheim in Detroit; die erste Endemie zeichnete sich durch besondere Bösartigkeit im Verlauf aus (es starben 30% der erkrankten Säuglinge), während die zweite Endemie (1912) durch eine größere Kontagiosität gekennzeichnet war. Während dieser letzten Endemie erkrankten außer den Säuglingen noch drei Pflegerinnen und zwei stillende Mütter. Die Portersche Arbeit war mir nur im Referat zugänglich; aus diesem konnte ich leider nicht ersehen, welches klinische Bild die erkrankten Erwachsenen boten. Eine Beziehung des Pemphigoids zu anderen staphylogenen Erkrankungen, besonders der Impetigo contagiosa glaubt Birende ablehnen zu müssen, da er experimentell mit dem aus Pemphigusblasen von Säuglingen gezüchteten Staphylococcus aureus bei diesen und Erwachsenen



stets nur Blasen, niemals Follikulitiden oder Impetigo contagiosa hervorrufen konnte. Er glaubt deshalb, daß der Staphylococcus aureus des Pemphigoids ein spezifischer Erreger ist, der mit dem Staphylococcus aureus anderer Dermatosen nicht identifiziert werden kann. Dieser Anschauung stehen anscheinend die Beobachtungen Hofmanns, Tamms und unsere drei Fälle entgegen. In der Tat aber handelt es sich auch bei der staphylogenen Impetigo um eine Blasenerkrankung der Haut und darum scheinen uns die experimentellen Befunde Birendes, die Lewandowsky übrigens früher schon mit Staphylococcus aureus aus Impetigo-Efflorescenzen erzielte, in keinem Widerspruch zu unseren Beobachtungen zu stehen. (Lewandowsky betont 1921, daß die einzelnen Stämme, z. B. von Impetigo und Furunkel die spezifische Virulenz für die menschliche Haut ziemlich konstant festzuhalten scheinen.) Delbanco berichtete kürzlich über einen Fall von staphylogener Tourniole bei der Mutter eines an Pemphigoid verstorbenen Kindes. Die Kindesleiche zeigte das Bild der Dermatitis exfoliativa; Blasen waren nicht mehr vorhanden. Bei der histologischen Untersuchung fiel Delbanco das gänzliche Fehlen von Leukocyten auf, die er im histologischen Präparat der Blasendecke der Tourniole reichlich antraf. Auf Grund dieser Verschiedenheit des histologischen Befundes, d. h. Fehlen des Eiterstromes im histologischen Bilde der Pemphigoidhaut einerseits und dessen Vorhandensein in der Blasendecke der Tourniole andrerseits, glaubt Delbanco die Beziehung beider Erkrankungen zueinander ablehnen zu müssen. Nach unserer Ansicht läßt sich dieser ungleiche histologische Befund sehr wohl mit dem verschiedenen Alter beider Erkrankungen erklären. Nach Delbancos Beschreibung fand er die Kindesleiche im Zustand der Dermatitis exfoliativa; der eigentliche akute Entzündungsprozeß war also schon abgeklungen. Das Fehlen des Leukocytenstromes in diesem Zustand der Erkrankung erscheint uns deshalb nicht so auffallend und ist uns vor allem kein Grund, an der Infektion der Mutter durch das Kind zu zweifeln. Daß seröse Blasen durch Staphylokokken bedingt sein können, kann jetzt wohl nicht mehr bezweifelt werden.

Von besonderem Interesse sind die Fälle, in denen das zuerst erkrankte Familienmitglied an einer sicher staphylogenen Dermatose litt, während bei dem später erkrankten eine typische streptogene Impetigo auftrat; weiter die Fälle, in denen bei den gleichen Individuen neben einer staphylogenen Impetigo typische streptogene Efflorescenzen vorhanden waren. Zur Erklärung dieser Fälle gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder es handelt sich — was bei der Häufigkeit streptogener Impetigo leicht möglich ist —, doch nur um ein zufälliges Zusammentreffen, oder wir müssen annehmen, daß auch in diesen Fällen die primäre Infektion mit Staphylokokken erfolgte und erst

die sekundäre mit Streptokokken das klinische Bild nach der Seite der streptogenen Impetigo veränderte. Diese Annahme stünde freilich im Gegensatz zu dem Sabouraudschen „Gesetz", daß staphylogene Efflorescenzen sich nicht nachträglich mit Streptokokken infizieren. Unsere Fälle wären dann die Ausnahmen, die die auch nach unserem übrigen Material zu Recht bestehende (neuestens auch wieder von Lewandowsky bestätigte) Regel bekräftigen, daß die klinisch typische streptogene Impetigo mit Staphylokokken infiziert wird, die staphylogene meist nicht mit Streptokokken.

Wie schon erwähnt, fanden wir in Übereinstimmung mit den in der europäischen Literatur beschriebenen Fällen in den Efflorescenzen der staphylogenen Impetigo stets den Staphylococcus aureus in Reinkultur. Nur bei einer Patientin, bei der wir in krustösen und bullösen Efflorescenzen ebenfalls den Staphylococcus aureus gefunden hatten, zeigte die bakteriologische Untersuchung einer Efflorescenz einen hiervon abweichenden Befund. In einem geschlossenen Bläschen mit leicht getrübtem Inhalt, das in seinem klinischen Bilde von dem bei der staphylogenen Impetigo bekannten in keiner Weise abwich, wiesen wir den Staphylococcus albus in Reinkultur nach. Erklären läßt sich dieser merkwürdige Befund nicht, doch ist er interessant in bezug auf die Mitteilungen Dohis (s. oben). Nach den Beobachtungen und bakteriologischen Untersuchungen in Japan gibt es dort neben der während des ganzen Jahres zu beobachtenden, gewöhnlichen, streptogenen Impetigo eine vornehmlich im Sommer epidemisch auftretende Impetigo staphylogenes, in deren Efflorescenzen stets der Staphylococcus albus in Reinkultur vorhanden war. Die klinische Beschreibung stimmt mit der von uns beobachteten, durch den Staphylococcus aureus verursachten, auffallend überein. Es ist also anzunehmen, daß der Staphylococcus albus bei der Impetigo in Japan dieselbe Rolle spielt wie der Staphylococcus aureus bei uns. Daß beide imstande sind, dieselben klinischen Erscheinungen zu machen, erscheint uns durch unseren einen Fall bewiesen und stimmt überein mit den sonstigen bakteriologischen Erfahrungen.

Was das epidemische Auftreten der Impetigo staphylogenes in Japan anbetrifft, so scheint man Ähnliches auch bei uns beobachten zu können. Lewandowsky glaubt (nach seinen Hamburger Mitteilungen zu schließen), daß das Auftreten der staphylogenen Impetigo örtlich und zeitlich verschieden ist. Für diese Annahme spricht die Häufigkeit der staphylogenen Impetigo unter dem Hamburger Material Lewandowskys, die Seltenheit bei dem Berner Material und das gänzliche Fehlen unter den 55 Fällen Flehmes. Bei der Durchsicht unseres Materials muß es auffallen, daß von Dezember 1918 bis September 1920 unter 187 Fällen nur viermal die klinische und bakterio-



logische Diagnose Impetigo staphylogenes gestellt werden konnte. dagegen von September 1920 bis August 1921 19 Fälle, und vom 1. August 1921 bis 9. September 1921 wiederum 19 Fälle beobachtet wurden. Es ist selbstverständlich, daß auf Grund dieser Beobachtung nicht die Rede sein kann von einem im eigentlichen Sinn epidemischen Auftreten der staphylogenen Impetigo. Ob ein Zusammenhang des gehäuften Auftretens der staphylogenen Impetigo mit der Jahreszeit besteht, wagen wir nach der relativ kurzen Beobachtungszeit noch nicht zu entscheiden. Die japanischen Autoren berichten, daß die dortigen Epidemien vorzugsweise im Sonmer auftraten, im Juli, August ihren Höhepunkt erreichten, um im September wieder abzuflauen. Auffällig bei unserem Material bleibt es auf jeden Fall, daß auch bei uns in den Monaten Juli und August ein gehäuftes Auftreten der staphylogenen Impetigo festzustellen war, während wir in der zweiten Hälfte des September keinen einzigen Fall mehr zu Gesicht bekamen. Worin der eigentliche Grund für das plötzliche gehäufte Auftreten der staphylogenen Impetigo liegt, bleibt uns vorläufig, wie auch bei anderen Infektionskrankheiten, unerklärlich. Hier wie dort muß mit einer Änderung des Virus in bezug auf seine Kontagiosität gerechnet werden.

Unsere Untersuchungen von 50 Ecthymafällen brachten nur eine Bestätigung der bakteriologischen Befunde Sabourauds und Lewandowskys. Stets fanden wir in den krustösen, ulcerösen und pustulösen Efflorescenzen Streptokokken, und zwar in den sechs Fällen von pustulösem und in sieben von 37 Fällen von krustösem Ekthyma in Reinkultur. In den übrigen Fällen von krustösem und in allen Fällen von ulcerösem Ekthyma überwog die Zahl der Streptokokken bei weitem die wenigen Kolonien des Staphylococcus aureus.

Nach Abschluß dieser Arbeit erhielt ich durch Herrn Geheimrat Jadassohn die Korrektur des Hamburger Vortrages Lewandowskys. Aus Mangel an Zeit hatte Lewandowsky auf dem Kongreß nur einen kurzen Auszug seiner Arbeit geben können, aus dem allerdings schon eine außerordentlich große Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen zu ersehen war. Nachdem nun die ausführliche Arbeit vorlag, habe ich noch nachträglich an einzelnen Stellen auf dieselbe Bezug nehmen können.

Literatur.

1) Sabouraud, Annales 1900. — 2) Jadassohn, Pyodermien 1912. — 3) Lewandowsky, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **94**. — 4) Ehrlich, Dermatol. Wochenschr. 1913. — 5) Model, Fortschr. d. Medizin 1913. — 6) Dohi, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **111**. — 7) Flehme, Dermatol. Zeitschr. 1920. — 8) Farley, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. **2**. — 9) Hofmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. — 10) Tamm, Dermatol. Zeitschr. **21**. — 11) Birende, Arch. f. Gynäkol. **114**. — 12) Reinhard, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. **76**. — 13) Cole und Rule, Ref. Dermatol. Wochenschr. **13**. 1916. — 14) Porter, Ref. ibid. **25**. 1914. — 15) Delbanco, Dermatol. Wochenschr. **18**. 1921.



(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf-Albert-Apponyi-Poliklinik [Vorstand: Prof. L. Török].)

Untersuchungen über die Pathogenese und pathologische Anatomie der Urticaria.

Von

L. Török, E. Lehner und **D. Kenedy.**

(Eingegangen am 3. November 1921.)

Als wir (Török und Lehner) unsere Arbeit: „Zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria" im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **132,** 1921 veröffentlichten, war der letzte Artikel Unnas über diesen Gegenstand[1]), in welchem er seinen früheren Standpunkt von neuem vertrat, unserer Aufmerksamkeit entgangen. Derselbe wurde uns von Unna in zuvorkommender Weise eingesandt. Nach Kenntnisnahme seines Inhaltes sahen wir uns veranlaßt, ergänzende Untersuchungen auszuführen, um uns zu vergewissern, ob der in unserer Arbeit vertretene Standpunkt auch gegenüber den Argumenten und Beobachtungen Unnas standhält. Im folgenden teilen wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit.

Wir beeilen uns aber, vorerst festzustellen, worin der Standpunkt Unnas in bezug auf die Entstehung der Urticariaquaddel mit dem unsrigen übereinstimmt: Im Gegensatze zu der üblichen Angioneurosenlehre faßt Unna die Quaddel als einen pathologischen Prozeß auf, der durch die lokale Einwirkung eines schädigenden Faktors auf die Gefäßwand hervorgebracht wird. Das gleiche tun auch wir. Ein Unterschied zwischen den beiden Auffassungen besteht dagegen in bezug auf das Wesen des pathologischen Vorganges bzw. in bezug auf das „Wie" seiner Entstehung unter dem Einflusse der lokalen Schädigung. Unna erblickt nämlich in dem Ödem der Quaddel das Ergebnis einer Inkoordination zwischen dem Kontraktionszustand der Arterien und Venen, den Effekt eines behinderten Blutabflusses und der infolge desselben gestörten Lymphresorption durch die Venen, demnach ein Transsudat. Wir dagegen behaupten, die Urticariaquaddel sei nichts anderes, als eine Entzündung, ihre Ödemflüssigkeit ein Exsudat.

[1]) Entstehung und Beseitigung des Juckens. Kriegsaphorismen eines Dermatologen. Berl. klin. Wochenschr. 1916, 24—27 u. 29—31.



Um in dieser Frage zu einer endgültigen Entscheidung zu gelangen, haben wir die Angaben und Beobachtungen, welche in dem oben erwähnten Artikel Unnas gemacht worden sind, einer Nachprüfung unterzogen und mit den notwendig erscheinenden Untersuchungen ergänzt und sind zu folgenden Resultaten gelangt:

1. Das Ödem der Quaddel zeichnet sich nach Unna vor allen anderen Ödemen dadurch aus, daß es ganz plötzlich entsteht. Es könne daher — im Gegensatze zu anderen Ödemen — nur durch ein plötzliches Hindernis der Blutabfuhr, d. h. allein durch eine plötzliche Verstärkung des Venentonus erzeugt sein. Bei der „unkomplizierten" Quaddel nach Brennesselstich soll schon die klinische Beobachtung diese Folgerung zulassen. Denn die „eigentliche" Quaddelbildung soll erst in dem Momente einsetzen, nachdem das Jucken zum Kratzen und Reiben der schon geröteten und geschwellten Stelle genötigt hat. Die Quaddel erhebt sich nun steil auf das Doppelte und Dreifache und werde weiß und hart, elastisch und die Juckempfindung an derselben maximal. Bei fortdauernder Transsudation aus den Capillaren der gelähmten Arterie soll demnach durch das Kratzen und Reiben der Hautstelle der bis dahin dem Tonus der gelähmten Arterien koordinierte schwache Venentonus erhöht und damit die Lymphabfuhr durch die Hautvenen plötzlich abgeschnitten werden. So soll das „spezifische" Ödem der Quaddel entstehen.

Wir haben zahlreiche Versuche an verschiedenen Personen mit der experimentellen Erzeugung von Quaddeln durch Berührung der Hautoberfläche mit Brennesseln ausgeführt. Wir teilen im folgenden das Protokoll eines solchen Versuches mit:

Experimentell durch Brennesselstich erzeugte Quaddel.

Versuchsperson Dr. L. Eine Stelle der Beugefläche des linken Arms wird um 10 Uhr 8 Minuten vormittags mit Brennesseln berührt. Sogleich stellt sich ein brennender Schmerz ein, der aber schon nach einer Minute nachläßt. Eine Minute nach der Berührung entwickelt sich auf einer etwa silberguldengroßen unregelmäßigen Hautstelle eine aktive Hyperämie. Eine halbe Minute später entstehen 9 ödematöse stecknadelkopfgroße runde Erhebungen. 10 Uhr 11 Minuten: Die ödematösen Erhebungen sind auf das Doppelte gewachsen, so daß sich ihre Grenzen teilweise berühren. Das Brennen hat wesentlich abgenommen. 10 Uhr 12 Minuten: Je 2—3 Erhebungen haben sich miteinander vereinigt und bilden etwa eine linsengroße typische weiße, derbelastische Quaddel. Brennen gering. 10 Uhr 14 Minuten: Auch die quaddelartigen Erhebungen vergrößern sich noch und stoßen aneinander. 10 Uhr 15 Minuten: Brennen minimal. Jucken nicht vorhanden. Die Quaddeln sind zusammengeflossen, an ihrer Oberfläche zeigen bloß noch 4 seichte Furchen frühere Grenzen an. Der unregelmäßige hyperämische Hof, welcher sie umgibt, ist blaßrot. 10 Uhr 19 Minuten: Leichtes Jucken. Quaddeln unverändert. 10 Uhr 21 Minuten: Die Quaddeln vollkommen zusammengeflossen. Durchmesser der Hautveränderung samt hyperämischem Hof 1,8 : 2,8 cm. Die Quaddel hat unregelmäßige Form und ist überpfenniggroß, derbelastisch, scharf über die Nachbarschaft erhaben, plateauartig. Das Jucken ist noch schwächer geworden. 10 Uhr

24 Minuten: Nach Berührung steigert sich das Jucken, läßt aber bald wieder nach, um sich dann wieder etwas zu verstärken. (Die Versuchsstelle wurde bisher nicht berührt, nicht gekratzt und nicht gerieben.) 10 Uhr 31 Minuten: Die Quaddel besteht weiter. Keine subjektiven Erscheinungen. 10 Uhr 42 Minuten: Die Quaddel ist abgeflacht. Das Ödem ist aber noch deutlich vorhanden. Auf Berührung stellt sich Jucken ein, welches rasch schwindet. 10 Uhr 45 Minuten: Ödem und Derbheit hat stark abgenommen. 10 Uhr 46 Minuten: Die Versuchsstelle wird gerieben, worauf sich die Quaddel wieder etwas erhebt. Brennen stellt sich dabei nicht ein. 11 Uhr 45 Minuten: Das Ödem vollkommen geschwunden. Reiben der Versuchsstelle: Unter Brennen entstehen an den den Nesselstichen entsprechenden Stellen miliäre ödematöse Erhebungen. 12 Uhr: Ödem verschwunden. Brennen stellt sich zeitweilig ein. Die Stellen, welche den Nesselstichen entsprechen, sind lebhaft rot und schwellen nach Reiben sogleich zu miliären Erhebungen an. 7 Uhr abends: Brennen den ganzen Nachmittag hindurch. Auf Berührung etwas Schmerzempfindung. An den Nesselstichen miliäre, rote Papeln.

Wir wollen noch ganz kurz auf einige Unterschiede im Verlaufe der Brennnesselversuche hinweisen, welche von dem Orte und dem Grade der Brennesselwirkung abhängig sind. So z. B. entstand bei einem Versuche, in welchem die Streckfläche des Nagelgliedes des Mittelfingers mit Brennesseln leicht berührt wurde (Versuchsperson Dr. T.), überhaupt kein Jucken, sondern bloß Brennen und das Ödem der gestochenen Stellen erzeugte vorerst bloß weiße anämische Flecken bis zu Stecknadelkopfgröße, aber keine Anschwellung; leichte rote Erhebungen entstanden erst einige Stunden nach stattgehabter Reizung, und diese verschwanden bis zum nächsten Tage. Ganz leichte Reizung, wie sie durch den Stich eines einzelnen Haares zumeist verursacht wurde, weil das gehörige Andrücken an die Haut dabei nicht gut ausführbar war, erzeugt gewöhnlich bloße Hyperämie und Brennen, welch letzteres (am Vorderarm) von Jucken gefolgt wurde. Auch Reiben der Stelle am Vorderarm war bei mehrmals wiederholtem Versuche (Dr. L.) in solchem Falle nicht von Quaddelbildung gefolgt. Zu bemerken ist, daß bei dem zuletzt erwähnten Versuche Brennesseln verwendet wurden, welche schon vor mehreren Tagen gepflückt worden waren.

Nach der Einwirkung von Brennesseln entstehen demnach typische Quaddeln ganz ohne Dazwischenkunft von Kratzen und Reiben und wenn durch ganz leichte Brennesselreizung bloße Hyperämie erzeugt wird, so steigert das Reiben den pathologischen Prozeß nicht bis zur Quaddelbildung; d. h. der Brennesselstich, bzw. der dadurch in die Haut gelangte Giftstoff beherrscht allein den ganzen Prozeß vom Beginn bis zur quaddelerzeugenden Transsudation. Der Verlauf des Quaddelprozesses nach Brennesselstich zwingt daher zu keiner anderen Annahme, als zu der, daß eine kongestive Hyperämie und Transsudation auslösende, von dem Brennesselgifte ausgeübte lokale Einwirkung auf die Blutgefäße der Lederhaut stattgefunden hat[1]).

[1]) Die Fassung, welche Unna seiner Theorie letzthin gegeben hat, leidet an dem Mangel, die Entstehung der zu Beginn des Prozesses einsetzenden Transsudation, welche nach der Beschreibung Unnas zur Bildung einer „flachen, roten Papel" führte, nicht zu erklären. Diese soll sich nämlich einstellen, noch ehe sich der Venentonus unter der Wirkung des Kratzens gesteigert hätte. Da aber sowohl die entzündliche, als die sekretorische Theorie zurückgewiesen wird, bleibt diese früheste, der Entwicklung des „spezifischen Ödems der Quaddel" vorangehende Anschwellung ganz ohne Erklärung.



Die „Plötzlichkeit“, mit welcher das Ödem entsteht, ist keineswegs eine besondere, spezifische Eigenschaft des urticariellen Ödems. Sie ist bei vielen Entzündungen, besonders bei solchen embolischen, hämatogenen Ursprungs zu beobachten. Aus der Plötzlichkeit des Entstehens folgt demnach keineswegs, daß das urticarielle Ödem nur durch ein plötzliches Hindernis der Blutabfuhr, d. h. durch eine plötzliche Verstärkung des Venentonus erzeugt sein kann.

Nicht so sehr die Plötzlichkeit des Entstehens, als vielmehr die Flüchtigkeit, das zumeist rasche Vergehen ist für den urticariellen Prozeß eigentlich charakteristisch.

2. Die Quaddel nach Brennesselwirkung kann laut der Angabe Unnas durch Kratzen und Druck genau an demselben Orte und von demselben Umfange meistens 2—3 Tage hindurch, nachdem sie zusammengefallen, wieder hervorgerufen werden. Während die Rötung sich unter dem Kratzen regelmäßig ausbreitet, bleibt die Quaddel an dem einmal vorgezeichneten Orte und behält ihre Form ohne Rücksicht auf die Richtung des Kratzens. Diese „Stabilität des Ortes und der Form“ erklärt Unna damit, daß die Quaddel durch eine auf einen Punkt gerichtete, zentripetale Flüssigkeitsströmung durch eine Resorptionsströmung erzeugt wird, nicht wie die entzündlichen Exsudate, durch eine zentrifugale Exsudationsströmung.

Das Wiederaufflackern des exsudativen Prozesses nach mechanischen Insulten ist aber auch bei gewöhnlichen artifiziellen Hautentzündungen und Ekzemen, welche in Rückbildung begriffen sind, zu beobachten. Im Abnehmen begriffenes oder ganz versickertes Nässen z. B. kann durch Kratzen und Reiben gesteigert oder zu erneutem Ausbruch gebracht werden. Es läßt sich demnach diesbezüglich kein prinzipieller Unterschied zwischen dem Verhalten der Urticariaquaddel nach Brennesselstich und anderen durch äußere Ursachen hervorgerufenen Entzündungen nachweisen.

Die infolge des Kratzens von neuem aufschießende Brennesselquaddel erreicht unserer Erfahrung nach zumeist bei weitem nicht die Größe der ursprünglichen Quaddel. Dagegen haben wir den Eindruck, daß dies an Quaddeln nach Gelsenstichen doch häufiger der Fall ist.

Auf Grund dieser Beobachtungen sind wir der Ansicht, daß es näher liegt, das Wiederanschwellen der Brennesselquaddel nach Reiben und Kratzen einfach auf den durch die mechanische Reizung wieder angefachten exsudativen Vorgang an den Blutgefäßen zurückzuführen.

3. Auch die Tatsache, daß das Ödem der Quaddel dem drückenden Finger einen erheblichen Widerstand entgegensetzt und nie vollständig weicht, daß das Ödem der Quaddel elastisch ist und nach Nachlaß des Druckes wieder anschwillt, führt Unna auf die abnorme Verengerung der Venen zurück, welche durch den Druck sogar noch gesteigert wird.



während sich gleichzeitig die Arterien erweitern, die Lymphgefäße aber die reichlich gebildete Lymphe allein nicht rasch fortschaffen können.

Auch das folgt aber nicht unbedingt aus dem beschriebenen Verhalten des Ödems der Quaddel. Ödeme ganz gleicher Provenienz, wie die der Quaddel, sind, falls sie im subcutanen Gewebe lokalisiert sind, wegdrückbar, nicht derb und nicht elastisch. In der Derbheit und Elastizität der Quaddel kommt demnach nicht so sehr die Art des pathologischen Prozesses, sondern vielmehr seine Lokalisation in der Lederhaut zum Ausdruck. Wir kommen auf diesen Punkt später noch zurück.

4. In bezug auf die Wirkung der Aderlaßbinde auf die Quaddel besteht zwischen unseren, ältere Untersuchungsresultate Töröks bestätigenden und ergänzenden Ergebnissen und denen Unnas ein unüberbrückbarer Gegensatz. Unna beschreibt, daß unter der Wirkung der durch die Binde bedingten Stauung, welche von der Peripherie her die Erweiterung der pathologisch verengten Venen der Haut erzwingt und dadurch wieder eine Resorption der Lymphe durch dieselben Venen ermöglicht, die Brennesselquaddeln am Arm etwas abschwellen. Und später folgt die Angabe, daß diese Abschwellung der Quaddeln wegen der allgemeinen Stauung nie vollständig sei. Unna scheint daher, wie aus der letzteren Angabe folgt, auch bedeutendere Abschwellung beobachtet zu haben, wie er ja in seiner früheren Abhandlung[1]) Abflachung und völligen Schwund der Urticariaquaddeln (freilich anderer Provenienz) kurze Zeit nach der Entwicklung der venösen Stauung unter der Binde beschrieben hat. Wir haben derartiges nie beobachtet. Sowohl die Brennesselquaddel, als die durch Atropin erzeugte und die Quaddeln der spontanen Urticaria bleiben trotz der Stauung, welche durch Anlegen der Aderlaßbinde verursacht wird, bestehen. Wir haben den Versuch unzählige Male angestellt und nie eine Abflachung der Quaddeln gesehen.

In einem Falle sehr ausgebreiteter Urticaria aus innerer (unbekannter) Ursache gewannen wir sogar den Eindruck, daß die Quaddeln während der Stauung praller gespannt werden.

Um uns von der Richtigkeit unseres Eindruckes zu vergewissern, haben wir dann folgenden Versuch ausgeführt und bei anderen Quaddeln wiederholt. Quaddeln wurden oberflächlich scarifiziert, das da und dort hervorsickernde Blut weggewischt und das jetzt langsam austretende Serum mittels Glascapillaren aufgesogen. Während nun bei nicht vorhandener Stauung im Verlaufe von 10 Minuten eine minimale, nicht meßbare Serummenge aus der scarifizierten Quaddeloberfläche hervorsickerte, betrug die Menge des ausgetretenen Serums während der durch Anlegen der Binde erzeugten Stauung im selben Zeitintervall 0,005 ccm.

[1]) Monatshefte f. prakt. Dermatologie 10, 126. 1890.



Dieses Resultat scheint uns in dem Sinne verwertbar zu sein, daß die Menge des aus den Blutgefäßen in die Quaddel eintretenden Serums während der Stauung zunehme, was mit dem Eindrucke der größeren Prallheit der Quaddeln während der Stauung in diesem Falle bestens harmoniert. Wir haben dann auch eine größere Brennessel- und eine Atropinquaddel in derselben Weise untersucht und sind auch hier zu dem Resultate gelangt, daß gegenüber einer ganz geringen nicht meßbaren Menge bei nicht vorhandener Stauung, nach Anlegen der Binde im Laufe von 10 Minuten 0,0008 bzw. 0,0025 ccm Serum aus der Quaddeloberfläche hervorsickerte.

Auch wenn durch vorheriges Anlegen der Aderlaßbinde Stauung erzeugt und auf diese Weise dem Entstehen des hypothetischen Venenspasmus entgegengearbeitet wurde, entstand die Nesselquaddel (und auch andere Quaddeln, z. B. die durch lokale Anwendung von Atropin hervorgerufene) ohne Säumen.

Überhaupt scheint uns die Annahme, daß die „bedeutende Stauung des Blutes in den Armvenen" durch Bezwingung der Venenverengerung die Resorption der Lymphe durch dieselben Venen wieder ermögliche, daß demnach die Resorption der Lymphe durch Venen, in welchen der Druck infolge einer „bedeutenden Stauung" gesteigert ist, vergleichsweise leichter vonstatten gehe, als in den kontrahierten Venen, recht gezwungen, vorzüglich, wenn wir bedenken, daß nach der Annahme Unnas die Venenkontraktion, welche die Ursache für die behinderte Resorption der Lymphe in die Venen und dadurch für die Entwicklung des urticariellen Ödems abgeben soll „an und für sich nicht bedeutend zu sein braucht, bloß unter allen Umständen bedeutender, als es dem gleichzeitig bestehenden arteriellen Kontraktionszustande entsprechen würde". Nun soll dieser gesteigerte Venentonus durch die Stauung besiegt werden, d. h. die Kontraktion der Venenmuskulatur durch den Innendruck in den Venen. Da muß doch angenommen werden, daß an Stelle der Venencontractur ein noch stärkeres Hindernis tritt, so daß die Erklärung Unnas nicht ganz einleuchtend erscheint. Bekanntlich führt doch gerade die Stauung bei gleichzeitiger Erweiterung der Arterien zur Entstehung von Ödemen.

5. Ein weiteres Argument, welches Unna zugunsten seiner Auffassung anführt, ist die Atropinwirkung. Diesbezüglich äußert er sich folgendermaßen: „Wir wissen seit Jahrzehnten, daß der Urticariaanfall durch Atropininjektion coupiert wird. Diese hebt den abnorm hohen Venentonus auf und damit die Inkoordination des Arterien- und Venenkalibers; die Venen werden wieder frei für den normalen Abfluß der Lymphe." Untersuchungen von Philippson, Hári und Török haben aber gerade das Atropin als Erreger von Urticariaquaddeln kennen gelehrt. Dieses erzeugt bei intradermaler Applikation in die Haut



des Hundes typische Urticariaquaddeln. Wir haben diese Versuche jetzt bei Menschen wiederholt und ihre Ergebnisse von neuem bestätigt. Die Quaddeln, welche mittels der ursprünglich von Philippson angegebenen Methode durch Einstich von feinen, 1 ‰ Atropinlösung enthaltenden Glascapillaren erzeugt werden, haben einen geringeren Umfang (etwa 4×6 mm Durchmesser) und kurzen Bestand (etwa $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde). Bringt man mittels Pravazscher Spitze und feinster Nadel eine Spur einer 1‰ Atropinlösung möglichst oberflächlich in die Lederhaut, so daß im Beginn bloß eine punktförmige Erhebung entsteht, so können pralle Quaddeln von 6—7 mm Durchmesser und einem Bestande von über $^1/_2$ Stunde erzeugt werden. Durch Einbringen von etwas mehr Atropinlösung, so daß zu Beginn eine Injektionsquaddel von 3×6 mm Umfang entsteht, lassen sich Quaddeln von durchschnittlich ungefähr 8×11 mm Durchmesser hervorrufen, welche 1 Stunde und darüber bestehen bleiben. Überdies kann das Ödem schon bestehender Quaddeln anderer Herkunft durch intradermale Atropinapplikation in die Quaddeln gesteigert werden.

Von den subcutanen Atropininjektionen ist uns nicht bekannt, daß sie mit der von Unna angegebenen Sicherheit gegen Urticariaanfälle wirken würden. Wir haben vor kurzem 3 Fälle mit Atropininjektionen ohne jeden Erfolg behandelt. Wir denken, daß das Atropin, falls es einmal gegen Urticaria mit Erfolg angewendet wird, nicht in der von Unna angegebenen Weise wirkt, sondern daß es in diesem Falle die Grundkrankheit, welche für die Urticaria verantwortlich ist, z. B. eine Verdauungsstörung, günstig beeinflußt.

Endlich haben wir noch zu berichten, daß trotz vorhergehender subcutaner Atropininjektion (1 ccm einer 1‰ Lösung) und nachdem sich etwa 20 Minuten später schon Zeichen der Atropinwirkung eingestellt hatten (Trockenheitsgefühl im Schlunde), sowohl durch lokale Applikation von Brennesseln auf die Haut, als durch intradermale Applikation von Atropin typische Quaddeln erzeugt werden konnten, welche etwa $^1/_2$—2 Stunden lang bestehen blieben.

6. Ebenso müssen wir der Angabe Unnas widersprechen, daß „bei Brennessel- und Insektenstichen — den typischen, reinen Quaddeln — weiße und rote Blutkörperchen in nennenswerter Menge nicht auswandern, daß von einem entzündlichen Exsudate in Cohnheims Sinne keine Rede sein kann, sondern daß es sich um ein einfaches Transsudat handelt“.

In bezug auf Insektenstiche berufen wir uns auf den im eingangs angeführten Artikel von Török und Lehner mitgeteilten Befund bei der Urticaria nach Wanzenstich, demzufolge in dieser nicht bloß eine ziemlich reichliche Auswanderung weißer Blutzellen, sondern auch ein Fibringehalt des Exsudates nachzuweisen war.



Wir haben jetzt auch Brennesselquaddeln untersucht. Unsere Ergebnisse sind die folgenden: Gegenstand der histologischen Untersuchung waren je eine Quaddel nach einem Bestande von 5, 30 und 60 Minuten nach einmaliger Reizung und eine seit 1 Stunde bestehende Quaddel, welche während ihres Bestandes wiederholt durch Berührung mit Nesseln gereizt wurde. Die Quaddeln wurden in Serien zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Entzündliche Veränderungen waren an allen nachweisbar. Diese waren an der Quaddel, welche bloß 5 Minuten bestanden hatte, ganz minimal, so daß neben dem Ödem, welches insbesondere die Papillarschichte betraf, und der Erweiterung der Blutgefäße bloß an einzelnen Blutgefäßen eine ganz leichte Emigration weißer Blutzellen sichtbar war.

Am ausgesprochensten war die Emigration an den Quaddeln von 1stündigem Bestande, wobei eigentümlicherweise durch die wiederholte Reizung keine auffallenden Intensitätsunterschiede in der Emigration hervorgerufen wurden. Wie es scheint, kann diese durch Nesselwirkung nicht über ein bestimmtes Maß hinaus gesteigert werden. Wir gewannen sogar den Eindruck, daß die Emigration in den Präparaten der wiederholt gereizten Quaddel eher etwas geringer sei; wahrscheinlich, weil in dieser vorzüglich das Ausströmen des Blutplasmas aus den Gefäßen gesteigert wurde. Die Blutgefäße der Papillen und des subpapillaren Netzes waren stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Das gleiche gilt von den Gefäßen der Haartalgfollikel, welche in den Präparaten enthalten sind, sowie von einigen Blutgefäßen des Stratum reticulare corii. Die Auswanderung von einkernigen Lymphocyten war keine gleichmäßige und zwar insofern, als sie stellenweise, besonders an vielen Papillarschlingen ganz minimal war oder fehlte, während sie in anderen Papillen, insbesondere aber an den Blutgefäßen des subpapillären Netzes und an denen der Haartalgfollikel ganz manifest war. Die Auswanderung der Lymphocyten war übrigens an all diesen Stellen mäßig und auf die unmittelbare Nachbarschaft der Gefäße beschränkt. Stellenweise waren in einem strotzend mit roten Blutzellen gefüllten Gefäße relativ zahlreiche Lymphocyten enthalten. Die Bindegewebszellen der Lederhaut waren geschwellt, ihr Kern rundlich oval.

In der Epidermis sind schon nach 5 Minuten Veränderungen zugegen. Einzelne Zellen und Zellgruppen färben sich blaß, sind etwas gedunsen, ihr Kern deformiert oder nicht mehr färbbar. An einzelnen Zellgruppen sind die Kerne vakuolisiert. An anderen Stellen ist ein interepitheliales Ödem nachweisbar. Die Epithelzellen werden von einem Serumtröpfchen verdrängt und abgeplattet. Nach längerer Dauer der Nesselquaddel sind die Veränderungen des Epithels viel stärker ausgesprochen. Stellenweise ist die Epidermis von der Papillarschichte abgehoben und ihre Zellen an die Hornschichte gepreßt und abgeplattet. An anderen





insbesondere an den interpapillären Leisten haben sich erweiterte interepitheliale Lymphspalten miteinander zu Hohlräumen vereinigt, durch welche abgeplattete Epithelzellen als Scheidewände ziehen. Ein Teil der Zellen verflüssigt sich, so daß kleinste Bläschen entstehen, die bloß von wenigen Epithelzellen umgeben sind, oder deren Wand stellenweise der Epithelzellen vollkommen bar ist, so daß sie unmittelbar an die Papille grenzen. Von den verflüssigten Epithelien sind des öfteren bloß einige Fäden übriggeblieben, welche durch das Bläschen ziehen. In diesen mikroskopischen Bläschen haben wir keine Lymphocyten gefunden.

Wir haben überdies das Exsudat der Brennesselquaddel refraktometrisch untersucht. Die hohen Zahlen, zu welchen wir gelangten, stehen mit unseren histologischen Befunden in bestem Einklange: der entzündlichen Gewebsveränderung entsprach ein Exsudat mit hohem Eiweißgehalt. Das zur Untersuchung benötigte seröse Exsudat wurde in der Weise gewonnen, daß die Oberfläche von Brennesselquaddeln vorsichtig scarifiziert wurde. Nach Abwischen des stellenweise austretenden Blutes wurde das langsam hervorsickernde Serum mittels Glascapillaren aufgesogen. Benutzt wurde das Zeisssche Refraktometer. Ähnlich wie Kreibich und Polland[1]) fanden auch wir höhere Werte als bei der Untersuchung von Blutserum, von Blaseninhalt des Pemphigus und des Herpes zoster. Die von uns gefundenen Zahlen sind die folgenden:

Makroskopisch reines seröses Exsudat von einer Brennesselquaddel (zwei Ablesungen)	1,3619
	1,3612
Makroskopisch etwas rosig gefärbtes Exsudat von einer Brennesselquaddel (drei Ablesungen)	1,3688
	1,3691
	1,3683
Makroskopisch reines Blutserum	1,3511
Makroskopisch etwas rosig gefärbtes Blutserum	1,3521
Drei Tage altes Zosterbläschen	1,3549
Pemphigus	1,3510

Unna verwertet auch Befunde von Bruck und Baum gegen die entzündliche Natur des Quaddelödems nach Brennesselstich. Wir kennen bloß eine Arbeit Brucks, in welcher von einer histologischen Untersuchung der Urticariaquaddel die Rede ist[2]). Bruck hat aber keine Quaddeln nach Brennessel- und Insektenstichen, sondern die bei anaphylaktischen Tieren durch Schweineserum erzeugte Quaddel histologisch untersucht, ferner die Urticaria factitia. Er leugnet die entzündliche Natur dieser Prozesse, weil er bei letzteren überhaupt

[1]) Arch. f. Dermatol. 75, Heft 1. 1905.

[2]) Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermatol. 96, 241. 1919.



keine Emigration, bei ersteren aber erst in der 3. Stunde nach dem Auftreten des Ödems und nachdem sich die Erscheinungen desselben zurückgebildet haben, nachweisen konnte. Und Baum[1]) hat unseres Wissens bloß über Befunde berichtet, zu welchen er bei dem durch Äthylenglykol an der Froschzunge hervorgerufenen Ödem gelangte, welches er mit dem urticariellen Ödem identifizierte. Dabei konnte er nirgends einen Austritt von weißen oder roten Blutzellen nachweisen, aber auch keine Behinderung des Abflusses des Blutes nach den Venen, so daß er gerade den Schluß zieht, durch seine Untersuchung die Unnasche Theorie nicht bestätigt zu haben.

Sofern nicht andere Befunde der beiden Autoren gemeint sind, welche wir nicht kennen, könnten die soeben angeführten nicht als Stützen der Angaben Unnas verwertet werden, solange nämlich bloß von dem anatomischen Bau der Brennesselquaddel die Rede ist. Begeben wir uns aber auf das Gebiet der Urticaria im allgemeinen, so stehen diesen Befunden neben den unserigen auch die Ergebnisse einer Anzahl von anderen Untersuchern entgegen, welche entschieden Auswanderung weißer Blutzellen in den verschiedensten Urticariaquaddeln nachgewiesen haben[2]).

Dagegen ließ sich mehrfach beobachten, daß, ähnlich wie Bruck bei der anaphylaktischen Urticaria von Tieren nachgewiesen hat, der entzündliche Prozeß im Beginn vorzüglich zu einer serösen Exsudation führt und daß die Emigration weißer Blutzellen im Beginn so gering ist, daß sie leicht übersehen oder überhaupt nicht nachgewiesen werden kann. Török und Lehner haben diesbezügliche Befunde bei der Urticaria factitia (Dermographismus) veröffentlicht. Das gleiche haben wir jetzt auch bei der Quaddel nach Nesselstich beobachtet.

Derlei Beobachtungen sind geeignet, die Gegensätze zu überbrücken, welche zwischen den Befunden verschiedener Autoren in bezug auf die Struktur der Urticariaquaddel bestehen. Hierauf hat Török schon vor längerer Zeit hingewiesen[3]). Seine damalige Annahme, daß diese Gegensätze wahrscheinlich auf die verschiedene Zeitdauer des Prozesses bis zur Excision der Quaddel zurückzuführen seien, ließ sich nunmehr auf Grund mehrfacher Beobachtungen verifizieren.

Wir glauben, die Kontroverse über diesen Punkt nicht besser schließen zu können, als durch ein Zitat aus der Abhandlung „Neue Untersuchungen über die Entzündung" Cohnheims (S. 468). Dieses lautet[4]):

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1905; Beitrag zur Lehre von der Urticaria.

[2]) S. diesbezüglich die Arbeit von Török und Lehner l. c.

[3]) Die Lehre von der angioneurotischen und hämatogenen Entzündung. Dermatol. Zeitschr. 17, Heft 9, S. 721. 1910.

[4]) Gesammelte Abhandlungen von Julius Cohnheim, Berlin 1885.



„Selbstverständlich aber geht die Transsudation der flüssigen Bestandteile des Blutes durch die veränderte Gefäßwand immer noch leichter, als die der geformten, körperlichen; und so erklärt es sich, daß in diesen Fällen einerseits die Flüssigkeitstranssudation immer der der Körperchen vorangeht und andererseits es bei sehr schwacher Alteration der Gefäßwandungen selbst vorkommen kann, daß ein recht ausgesprochenes Ödem in einem Bezirk sich entwickelt, während die Extravasation nur sehr geringfügige Dimensionen erreicht. Letzteres ist ... der Fall bei der Erkältung des Kaninchenohrs auf — 7,8° und bei der Erhitzung auf 48,49°; ersteres, die größere Leichtigkeit, das raschere Eintreten der Transsudation im Vergleich zur Extravasation, kann man bequem zu Gesichte bekommen, wenn man das Kaninchenohr mit verdünntem Crotonöl einreibt; es bildet sich dann in 5—6 Stunden bereits eine ganz ansehnliche rosige Schwellung aus; untersucht man aber in diesem Zeitpunkte das Ohr mikroskopisch, so findet man fast ein reines Flüssigkeitsödem und die Zahl der Eiterkörperchen, die bei längerer Dauer der Einwirkung des Crotonöls so sehr in den Vordergrund treten, ist nur eine sehr geringe, wesentlich auf die Umgebung der Haarbälge beschränkte.

Wie man sieht, ist damit neben dem Stauungs- und dem kachektischen Ödem eine dritte Kategorie derselben in wissenschaftlicher Weise begründet; es ist das entzündliche Ödem mit welcher Bezeichnung bisher ein so unbestimmter und vager Begriff verbunden war, während wir jetzt wissen, daß es sich dabei um ein Ödem handelt, das nicht bloß häufig entzündliche Prozesse begleitet, sondern das in letzter Instanz auf denselben Ursachen beruht, wie diese."

Aus unseren Untersuchungen folgt erstens, daß entgegen der Annahme Unnas auch die Brennesselquaddel einen entzündlichen Ursprung besitzt, d. h., daß der pathologische Prozeß, welcher durch die lokale Einwirkung des Brennesselgiftes auf die Blutgefäße der Haut verursacht wird und welcher zur Bildung einer Quaddel führt, eine Entzündung ist; zweitens, daß keine Tatsachen festzustellen sind, welche laut der Annahme Unnas das Vorhandensein eines Venenspasmus beweisen.

Wir denken aber auch, daß zur Erklärung der Entstehung der Urticariaquaddel die Notwendigkeit für die Annahme eines „Resorptionshindernisses", welches infolge eines Venenspasmus zustande kommt, nicht besteht. Ist nämlich die Urticaria, worüber unserer Meinung nach nunmehr kein Zweifel bestehen kann, eine flüchtige Entzündung der Lederhaut mit rasch einsetzender, relativ reichlicher seröser Exsudation, so können aus dieser Tatsache sämtliche Eigenschaften der Quaddel ohne Schwierigkeit erklärt werden.

Die Inkongruenz zwischen Produktion und Abflußmöglichkeit des serösen Exsudates, welche ja bei jeder serösen Entzündung, sofern diese nicht an einer freien Oberfläche stattfindet, von wo das Exsudat wegfließen kann, besteht, ist im Falle der Quaddelbildung in hohem Maße vorhanden. Gewiß spielt dabei die Raschheit und Reichlichkeit des serösen Exsudates eine wichtige Rolle. Die relativ hohe Anschwellung der Quaddel entsteht doch binnen kürzester Zeit vor unseren Augen. Hierzu genügen einige Minuten, manchmal bloß Bruchteile einer Minute. Sehr gut läßt sich das auf folgende Weise demonstrieren: Anämisieren



wir einen mit Urticariaquaddeln übersäten Arm durch Aufheben und Hinausmassieren des Blutes und legen wir hierauf eine Aderlaßbinde so enge an, daß der Radialispuls verschwindet, so flachen die Quaddeln ab und lassen sich besonders rasch durch Massage zu vollkommenem Abschwellen bringen. Wird dann die Binde gelockert, so schießen die Quaddeln binnen kürzester Zeit in die Höhe und erreichen in 2—3 Minuten ihr ursprüngliches Niveau.

Dem Abfluß dieses rasch eindringenden und relativ reichlichen Exsudatstromes setzt das Gewebe der Lederhaut ein starkes Hindernis entgegen. Hieraus resultiert eine hohe Spannung, welche die elastische Derbheit der Quaddel bedingt, und das ist auch die Ursache der schweren Wegdrückbarkeit der Ödemflüssigkeit der Quaddel. Im lockeren subcutanen Bindegewebe entstandene urticarielle Ödeme dagegen sind weder derb noch schwer wegdrückbar. Der Vergleich dieser Ödeme (Quinckesches Ödem, Riesenurticaria) mit der Urticariaquaddel führt zwanglos dazu, für die Derbheit und die schwere Wegdrückbarkeit des Ödems der letzteren im Gegensatze zur Weichheit und Wegdrückbarkeit der ersteren, die Lokalisation in der Lederhaut bzw. im Unterhautzellgewebe, d. h. die durch den Bau der Lederhaut bzw. des Unterhautzellgewebes bedingten Strömungsverhältnisse der Lymphe mit zu verwerten.

Die Raschheit und Reichlichkeit der Exsudatströmung ist neben der Behinderung des Abflusses durch das Lederhautgewebe mit ein Faktor der schweren Wegdrückbarkeit des urticariellen Ödems. Es scheint, daß die durch die Massage weggedrückte Flüssigkeitsmenge raschestens durch neu hinzutretendes Exsudat ersetzt wird, so daß ein vollkommenes Flachdrücken der Quaddel eigentlich nie gelingt. Wird dagegen, wie beim oben mitgeteilten Experimente die Haut anämisiert, so daß die Exsudation aufhört, dann gelingt das Hinausmassieren der Flüssigkeit aus der Quaddel ohne besondere Schwierigkeit und an ihrer Stelle bleibt höchstens ein leicht rosiger Fleck bestehen.

Die Flüchtigkeit der Quaddel findet in dem leichten Grade der entzündlichen Veränderung der Gefäßwände und — wie Jadassohn und Rothe unserer Meinung nach sehr richtig annehmen — in der lockeren Verankerung der Schädlichkeit ihre Erklärung. Im mikroskopischen Bilde der Quaddel kommt ersteres in dem mäßigen Grade der Auswanderung weißer Blutzellen zum Ausdruck. Nach Entfernung der Schädlichkeit kann sich daher der normale Zustand ohne weiteres wiederherstellen.

Schlußfolgerungen.

1. Der Verlauf der Brennesselquaddel läßt bloß die Annahme zu, daß eine vom Brennesselgifte ausgeübte lokale Schädigung der Blutgefäße der Lederhaut stattgefunden hat. Reiben und Kratzen der

gereizten Stelle sind für die Entstehung der Brennesselquaddel nicht unbedingt nötig und daher nicht mitverantwortlich zu machen.

2. In bezug auf das Wiederaufflackern des exsudativen Prozesses nach mechanischen Insulten (Kratzen und Reiben) läßt sich zwischen der Brennesselquaddel und anderen durch äußere Ursachen hervorgerufenen Hautentzündungen kein prinzipieller Unterschied nachweisen.

3. Die durch die Aderlaßbinde verursachte Stauung bringt die Urticariaquaddeln nicht zum Verschwinden. Man gewinnt im Gegenteil manchmal den Eindruck, daß sie praller werden. Dem entspricht, daß die seröse Exsudation an der Oberfläche scarifizierter Quaddeln während der Stauung gesteigert ist. An Hautstellen, an welchen durch die Aderlaßbinde Stauung hervorgerufen wurde, läßt sich die Urticariaquaddel experimentell (durch Nesseln, Atropin) erzeugen.

4. Atropin coupiert nicht den Urticariaanfall. Seine intradermale lokale Applikation ruft eine Quaddel hervor; es steigert, falls in eine Urticariaquaddel eingeführt, das Ödem der letzteren. Experimentelle Quaddeln lassen sich trotz vorheriger subcutaner Atropininjektion erzeugen.

5. Durch Brennesselstiche verursachte Quaddeln lassen, ganz so wie Quaddeln anderer Provenienz, bei histologischer Untersuchung unzweideutige Zeichen der Entzündung in Form von Auswanderung einkerniger Lymphocyten erkennen. Doch muß die Quaddel etwas längere Zeit ($^1/_2$—1 Stunde) bestanden haben, damit die Emigration ganz manifest werde. Gegensätze in den histologischen Befunden verschiedener Autoren in bezug auf das Vorhandensein einer Auswanderung weißer Blutzellen in Urticariaquaddeln finden ihre Erklärung darin, daß einmal Quaddeln von kürzerem, das andere Mal von längerem Bestande untersucht wurden. Durch die refraktometrische Untersuchung läßt sich feststellen, daß das Ödem der Brennesselquaddel von einem eiweißreichen Exsudat gebildet wird.

6. Die Derbheit und schwere Wegdrückbarkeit der Quaddel ist teils durch die Raschheit und Reichlichkeit des Exsudatstromes, teils durch die Lokalisation des Exsudates in der Lederhaut bedingt.

7. Die Urticariaquaddel wird nicht durch eine Inkoordination im Kontraktionszustande der Arterien und Venen verursacht, sondern ist die Folge einer flüchtigen Entzündung der Hautgefäße. Die in der Quaddel enthaltene Flüssigkeit ist kein Transsudat, sondern ein Exsudat.



(Aus der II. dermatologischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Wien. [Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann].)

Über eine kleinpustulöse vegetierende Dermatose.

Klinisch-anatomische Studie.

Von
Dr. **Friedrich Fischl,**
Assistent.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. November 1921.)

Eine exakte Differentialdiagnose ist in der Medizin insbesondere dann mit Sicherheit zu stellen, wenn morphologisch Ähnliches durch nachweisbare ätiologische Momente als voneinander verschieden gedeutet werden kann. Bei allen Erkrankungen, deren Erreger uns noch unbekannt sind, müssen wir trachten, unter Berücksichtigung des gesamten Krankheitsbildes klinische oder anatomisch-morphologische Verschiedenheiten festzustellen, auf Grund deren sich häufig diagnostische und prognostische Unterschiede ergeben. In der Dermatologie gibt es trotz der großen Fortschritte, die dieses Wissensgebiet in den letzten Jahrzehnten gemacht hat, noch viele ätiologisch ungeklärte, morphologisch genau gekannte Krankheitsbilder — ich erwähne nur den Lichen ruber planus, die Psoriasis vulgaris, die Pityriasis rosea —, deren Differentialdiagnose auf Grund genauer klinischer Beobachtung, pathologisch-histologischer Untersuchung, des Ergebnisses der Wassermannreaktion gegenüber anderen ätiologisch geklärten Leiden, so z. B. der Lues, gestellt werden kann.

Eine der schwersten, wahrscheinlich immer zum Tode führenden Hauterkrankungen ist der Pemphigus vegetans, von dem wir nicht einmal wissen, ob er ein Leiden sui generis oder eine durch unbekannte Ursachen hervorgerufene Umwandlungsmorphe des Pemphigus vulgaris darstellt. Ihm zweifellos klinisch und histologisch überaus ähnlich ist eine Dermatose, die Hallopeau im Jahre 1889 beschrieben, als Pyodermite végétante bezeichnet und von der er mit Monod und Le Damany noch 4 weitere Fälle beobachtet hat. „Die Primärefflorescenzen sind in der Umgebung der Geschlechtsorgane oder an den Lippen, im



Munde oder an den Fingern aufgetreten. Die Primärefflorescenz ist ganz regelmäßig ein Eiterbläschen auf geröteter Basis. Die Eiterbläschen vermehren sich rapid und bilden entsprechend vergrößerte Konglomerate. Während diese Gruppen sich peripheriewärts ausbreiten, werden sie zugleich höher, die zentrale Partie trocknet ein, indem sie sich mit Krusten bedeckt, welche abfallen und eine düsterrote, zottige, wuchernde Fläche hinterlassen. Unterdessen entwickeln sich unaufhörlich immer neue Pusteln in der Umgebung und im Bereiche der schon veränderten Flächen" (Hallopeau, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **43**, 297). „Zunächst entstand eine Blase im unteren Anteile des Nabelringes, dieselbe trocknete bald ein und die darunter liegende Fläche zeigte Vegetationen. Nach einigen Tagen waren diese Efflorescenzen ziemlich beträchtlich, ihre Oberfläche leicht violettrot verfärbt. Bald entwickelten sich neue Blasen, in Bogenform um den unteren Anteil der eben beschriebenen Affektion angeordnet. Diese Blasen verhielten sich wie die früheren, ihre Basis zeigte Vegetationen, ihr Inhalt trocknete ein" (zit. nach Hallopeau, „Zweite Mitteilung über Pyodermite végétante", Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **45**, 323—324). Während Hallopeau das Leiden anfangs als neue Erkrankung auffaßte, kam er später von dieser Auffassung ab und bezeichnete die von ihm beobachteten Fälle als pustulöse Form des Pemphigus vegetans, was immerhin folgerichtig einschließt, daß es sich nicht um die typische Form des Pemphigus vegetans gehandelt habe. Diese Hallopeausche Anschauung hat auch vielfach Anklang gefunden und einer der letzten Autoren, die sich eingehend mit dem Pemphigus vegetans und seinen Abarten beschäftigten, Frühwald, stimmt ihr bei. Andere Untersucher, die über diese Materie arbeiteten (Waelsch, Dubreuilh, Leredde, Darier, Hartzell, Gaucher u. a.), halten die Identifizierung beider Prozesse nicht für berechtigt. Da Fälle wie die Hallopeaus überaus selten sind und nach ihm nur noch 5 Autoren ähnliche, jedenfalls morphologisch dahin gehörige Krankheitsbilder beobachteten, scheint es angezeigt, auf die Klinik und pathologische Anatomie eines selbstbeobachteten, allerdings von den genannten wesentlich verschiedenen Falles genauer einzugehen, insbesondere da unsere Kranke durch fast 8 Jahre größtenteils in unserer Beobachtung stand, von ihr ein Obduktionsbefund beigebracht werden kann und röntgenologisch feststellbare Veränderungen des Handknochenskelettes, die unseres Wissens bei Pemphigus und seinen Varianten sonst nicht erhoben wurden.

Auguste B., 29 Jahre alt, Dienstmädchen, Prot. Nr. 169, Journ. Nr. 29500. Aufgenommen 19. X. 1911, gestorben 8. XI. 1919.

Anamnese: Pat. gibt an, als Kind Masern und andere Kinderkrankheiten unbekannter Art gehabt zu haben. Auch an Augenentzündungen, die lange Zeit



dauerten, kann sie sich erinnern. Im 11. Lebensjahr Lungenentzündung, seit dieser Zeit litt sie an Husten, Nachtschweißen, Stechen auf der Brust und intermittierendem Fieber, auch später war sie immer kränklich und blutarm. Menses traten erst im 17. Lebensjahre auf. Im 23. Lebensjahr Lungenentzündung mit nachfolgendem Lungenspitzenkatarrh (Fieber, Husten, Stechen auf der Brust). Im Jahre 1910 lag die Kranke 3 Monate im Rudolfspital wegen angeblicher Magenbeschwerden unter Ulcusverdacht, der sich später als irrig erwies und wahrscheinlich als Zeichen einer beginnenden Tuberkulose zu deuten ist. Seither leidet Pat. andauernd an zeitweiligem Husten und Stechen auf der Brust. 1911 neuerliche Lungenentzündung mit Hämoptoë. Im Herbst 1911 trat eine kleine Eiterbeule unterhalb des linken Knies auf, die etwas juckte. An ein sicheres Trauma kann sich Pat. nicht erinnern, nur gibt sie an, einige Tage vorher ein Huhn — es starben um diese Zeit viele Hühner ihres Hofes — zerlegt zu haben, dessen Leber angeblich ganz vereitert war und zahlreiche Blasen zeigte. Zwei Tage nach Auftreten der Pustel war der Fuß stark geschwollen. Es traten dann allmählich in der Umgebung der Primärefflorescenz kleine, neue Pusteln auf. Pat. stand wegen dieses Leidens gleich nach dessen Auftreten in ambulatorischer Behandlung des Wiedner Krankenhauses. Da aber keine Besserung eintrat, suchte sie das Ambulatorium der II. dermatologischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses auf und wurde aufgenommen[1]).

Status praesens: Mittelgroße Pat. von grazilem Knochenbau, mäßig gutem Ernährungszustand. Die Haut bis auf die speziell beschriebenen Erkrankungsherde normal. Die sichtbaren Schleimhäute zeigen keinerlei besonderen Erscheinungen. In beiden Achselhöhlen kleinapfelgroße, weiche Drüsen tastbar. Sonst keine Drüsenanschwellungen. Keine Ödeme. — Schädel normal geformt, nicht klopfempfindlich. — Augenbewegungen frei, Pupillen prompt reagierend. — Hals mittellang. Halsvenen normal. Schilddrüse nicht vergrößert. — Thorax ziemlich breit und flach, symmetrisch. Atmung costal, nicht dyspnoisch. Frequenz 16. Perkussion: Vorne beiderseits heller Lungenschall, rechte Lungengrenze bis zum unteren Rand der VI. Rippe, links bis zum oberen Rand der V. Auscultation: Normales Vesiculäratmen beiderseits, ohne Nebengeräusche, nur über der rechten Spitze das Atmungsgeräusch etwas rauher als normal. Perkussion: Rückwärts beiderseits heller Schall bis zum XII. Dornfortsatz, Grenze rechts beweglich, links weniger beweglich, über dieser Partie ist der Schall nicht ganz hell. Das Spitzenfeld rechts spurweise eingeschränkt. Auscultation: Rückwärts normal ohne Nebengeräusche, nur über der rechten Spitze in das Exspirium etwas verlängert und rauher. — Herzspitzenstoß in Rückenlage nicht deutlich, in linker Seitenlage erscheint er im V. Intercostalraum in der Mamillarlinie. Herzdämpfung normal. Herztöne rein. — Abdomen im Thoraxniveau, nirgends druckempfindlich. — Leberdämpfung normal, ebenso Milz. — Appetenz, Verdauung normal.

Status dermatologicus: Unterhalb des linken Knies findet sich eine etwa fünfkronenstückgroße, über das umgebende Hautniveau etwa $^1/_2$ cm erhabene, grauweißgelblich belegte Fläche von rundlicher Gestalt ohne besondere Einschnitte, deren Peripherie von aneinander gereihten, kleinsten Pustelchen gebildet wird.

[1]) Der Fall wurde in seinen ersten Stadien vom verstorbenen Dr. Lier in einer Sitzung der Wiener dermatol. Gesellschaft (1912), sowie auf dem Kongreß der deutschen dermatol. Gesellschaft (1913) mit der Diagnose Staphylodermia vegetans vorgestellt. Er wurde dann auf der Abteilung Prof. Ehrmann weiter beobachtet und von mir nach meiner Rückkehr aus dem Felde bis zu seinem letalen Ende (8. XI. 1919) beobachtet. Der Fall stand also 8 Jahre in fast ständiger klinischer Beobachtung.



28. XI. 1911. Der Herd hat an Größe zugenommen und erreicht jetzt die Größe einer Kinderhandfläche. Er zeigt einen durch Eiter abgehobenen Epidermiswall. Gleichzeitig treten neue Herde auf dem linken Zeigefinger, auf dem rechten Ringfinger, Daumen und Handrücken (siehe Abb. 1) auf und nehmen die Gestalt stark wuchernder, matscher Granulationen an, die nach außen durch zahlreiche Pustelchen begrenzt werden. Unter dem Nagelfalz des Ringfingers entleert sich Eiter, der Nagel ist beweglich und braunrot verfärbt.



Abb. 1.

Die bakteriologische Untersuchung des Eiters ergibt zahlreiche Staphylo- und Streptokokken.

Laryngologischer Befund (Prof. Grossmann): Bis auf mangelhafte Adduction der Stimmbänder während der Phonation nichts Abnormes.

22. XII. Blutbefund: Rote Blutkörperchen 6 848 000, weiße Blutkörperchen 9900. Hämoglobin (Sahli) 80%. Differentialzählung der Leukocyten: 20% kleine, 14% große Lymphocyten, 19% Eosinophile, 47% Neutrophile. Harnbefund: Spez. Gew. 1017. Sediment: Lymphocyten, Plattenepithelien, geringe Mengen von Albumen.

29. XII. Exstirpation des Erkrankungsherdes am Knie im Gesunden. Therapie: Wasserstoffbäder für die Affektionen der Hand. Arseninjektionen.

3. I. 1912. Während das Zentrum des exstirpierten Erkrankungsherdes granuliert, bildet sich in der Peripherie neuerdings ein deutlicher, stellenweise bis

zu 1 cm breiter Bläschensaum. Am 4. rechten und 2 linken Finger haben sich rasch fortschreitende, eitrig belegte Vegetationen gebildet.

15. I. Die Vegetationen am Knie nehmen peripherwärts zu und sind gegenwärtig in zwei, stellenweise in drei konzentrischen Kreislinien um den schmäler gewordenen, rein granulierenden zentralen Herd angeordnet. Der periphere Pustelsaum ist wieder sehr undeutlich geworden. Die Vegetationen an den Fingern schreiten peripherwärts fort, sind jedoch deutlich abgeflacht. Am rechten Unterarm ein linsengroßes, dunkelrotes, flaches Knötchen, welches im Zentrum eine Borke trägt.

15. II. Am Nagelpfalz des linken Daumens findet sich ein Eiterbläschen von ungefähr Linsengröße.

23. II. Am harten Gaumen zwei kleine, graugelbe Pustelchen.

1. III. Erscheinungen an der Gaumenschleimhaut geschwunden. Die zentralen Partien des Herdes unter dem Knie zeigen sehr zahlreiche Epithelinseln, an der Peripherie matsche, schwierig belegte Granulationen. Der Erkrankungsherd am linken Daumen zeigt deutliche Tendenz zur Ausbreitung. Der rechte 4. Finger hat fast vollständig normales Aussehen erlangt, nur ist die Haut in der Umgebung des Nagels etwas dunkler pigmentiert, der Nagel selbst etwas brüchig. Beim 2. Finger an der linken Hand ist die Haut in der Umgebung des Nagels leicht verdickt und schuppend, der Nagelfalz etwas abgehoben, der Nagel selbst vielfach verkrümmt. Auf dem linken Daumen findet sich rechts neben dem Nagel ein Granulationspfropf, der Nagel selbst ist in toto in Abhebung begriffen, die Haut des Nagelfalzes stark maceriert.

4. III. Oberhalb und lateral vom linken Mundwinkel auf geröteter Basis zwei kleine Gruppen zum Teil konfluierender Pusteln.

22. III. Neosalvarsaninjektion 0,3. Röntgenbestrahlung der Finger und des Knieherdes mit 4 H.

I. IV. Auf dem harten Gaumen, entsprechend dem letzten Molar, eine Gruppe von Pusteln an der Innenfläche der Mundschleimhaut, den Zahnreihen entsprechend pustulöse, zum Teil konfluierende Effloreszenzen.

12. IV. Die Wucherungen auf dem Herd unterhalb des Knies bedeutend flacher, zum größten Teil gereinigt, nur noch zum Teil mit schmutziggelben Borken bedeckt. In der Peripherie ein schmaler, fest anliegender Pustelsaum. Der früher vorhandene üble Geruch ist geschwunden. An dem Daumen der linken Hand sind die Granulationen gleichfalls abgeflacht, in Epithelisierung begriffen, nur um den Nagel herum findet sich ein mächtiger Pustelwall.

20. IV. Am behaarten Kopf Pustelbildung in circinärer Anordnung.

26. IV. Hände und Kopf Röntgenbestrahlung mit 3 H.

Pat. verläßt gebessert das Spital.

II. Aufnahme am 18. XI. 1912.

Seit dem letzten Spitalaufenthalt der Pat. trat in ihrem Krankheitszustande insofern eine Änderung auf, als ungefähr im Juni 1912 der Herd am rechten Ringfinger abheilte und seit ca. einem Monat ein Herd auf dem linken Handrücken auftrat und sich auch der Herd am linken Unterschenkel vergrößerte.

Status praesens: Der Handrücken der linken Hand mit Übergreifen auf die Beugefläche des Handgelenkes und auf den Thenar ist von der Dermatose ergriffen, ebenso die Finger mit Ausnahme der peripheren und dorsalen Hälfte des kleinen Fingers, des Ring- und des Mittelfingers, sowie der Volarfläche des letzteren. Auf diesem Gebiet zeigt sich eine drusig unebene, graugrün belegte, eigentümlich fötid riechende Vegetationsmasse mit blaßroten Wärzchen, die den Belag durchdringen. Sie ist in dem mittleren Anteil beiläufig 1 cm hoch, in den peripheren Anteilen ca. $^1/_2$ cm, ist derzeit am stärksten entwickelt auf dem ulnaren



Teil des Handrückens und dem basalen dorsalen Teil der drei äußeren Finger, übergeht allmählich in die akut gerötete, aber glatte Haut der früher erkrankt gewesenen dorsalen Anteile des Daumens und Zeigefingers, an deren Endphalangen die volaren Flächen jedoch noch flacher, weniger warzig aussehen und kleine Pustelchen aufweisen. Der Nagelfalz zeigt Eiterbildung, der Nagel selbst ist unregelmäßig quer gefurcht mit feineren Längsfurchen, zeigt an der Lunula eine weiche Beschaffenheit. Die fortlaufende Begrenzung des erkrankten Gebietes ist teils fein zackig, teils großwellig, nach außen konvex begrenzt. Längs dieser Grenze zieht sich ein eitrig unterminierter Pustelwall, der genau den Linien des Konturs folgt und von einem subakut geröteten Saum begleitet ist. Am rechten Zeigefinger findet sich eine etwas flachere, zum Teil fein samtartig, drusig unebene, zum Teil mehr glatte Erkrankung von blaßroter Farbe mit einem weißlichgrünen Belag bedeckt, in den frischeren Partien mit Pustelchen besetzt. Begrenzt wird diese Bildung durch eine feinzackige, wellige Linie, der ein ebenso verlaufender, eitrig abgehobener Blasenwall folgt, der seinerseits wieder von einem roten, subakut hyperämischen Hof gefolgt ist. Die so begrenzte Plaque greift von der Dorsalfläche auf die Volarfläche über, von der nur ein schmaler Streifen verschont wird.

Auf dem linken Unterschenkel (siehe ersten Spitalaufenthalt) zeigt sich statt der früheren Affektion eine chronisch passiv-hyperämische, etwas deprimierte Narbe und um diese eine teils flache, bis auf die Rötung und braune Verfärbung normal aussehende Haut, die sich von der Patellargrenze herab erstreckend, bis zur Mitte des Unterschenkels reicht, wo sie in einen 3—4 cm breiten, verrucösen Wall übergeht, der teils von trockenen, weißlichgrauen, teils von feuchten, grüngelben Belägen bedeckt ist, durch den die rötlich-papillomatösen Bildungen hervorschauen. Nach außen findet sich eine von kleinen Pusteln gebildete, girlandenförmig die Affektion begrenzende Linie, peripher hiervon eine subakut rote Zone.

Die Pat. stand nunmehr mit Unterbrechungen bis zu ihrem Tode in Beobachtung der Abteilung, da jedoch vom Jahre 1913 bis 1918 das früher erwähnte Zustandsbild nur einigermaßen variiert (Auftreten der beschriebenen, scharf umgrenzten, von Pustelsäumen umgebenen Plaques, deren Basis lebhafte, üppige Vegetation zeigte), sich an verschiedenen Körperstellen, insbesondere den unteren Extremitäten und den Handflächen und Fingern wiederholte, sollen nur die in dieser Zeit auftretenden neuen Erscheinungen aus Raummangel in aller Kürze hervorgehoben werden. Zunächst traten im Laufe der Jahre 1914, 1915 und 1916 wiederholt die genannten plaqueartigen Bildungen, jedoch mehr in Form von aus einzelnen follikulären Pusteln bestehenden Herden im Bereiche der behaarten Kopfhaut auf, die zeitweise fast ganz von der Affektion befallen war. Dieselbe heilte jedoch unter indifferenter Therapie (2 proz. Resorcinwasser-Umschläge, Borsalbenverband usw.) Ende 1917 fast vollständig aus, so zwar, daß der Haarwuchs als beinahe normal bezeichnet werden konnte. Hervorzuheben wäre noch das Befallensein des Genitales und der Circumanalgegend. An den genannten Partien, insbesondere an den äußeren großen Labien, an der Innenfläche der Oberschenkel, perineal sowie um die Crena ani stellten sich im Laufe der Jahre 1916 und 1917 zahlreiche, ebenfalls plaqueartige, scharf umschriebene Bildungen mit einem circinären Pustelsaum ein, wobei besonders betont sein mag, daß die Pustelchen fast nie die Größe eines Hanfkornes überstiegen, sobald sie eine bestimmte Größe erreicht hatten, konfluierten und nach Verlust der Blasendecke eine sehr üppige, drusig-warzige Wucherung des Pustelgrundes mit gelblich-schmierigem Belage aufwiesen. Auch ad nates konnten im Verlaufe der Jahre 1914 bis 1916 wiederholt Schübe der beschriebenen, aus kleinsten Pustelchen zusammengesetzten, in Vegetation übergehenden Bildungen beobachtet werden,



die nach einigen Wochen unter indifferenter Therapie und unter geringer Pigmentation abheilen. Die Affektion im Munde, die zu Beginn der Erkrankung (1911—12) beobachtet worden war (Pustelbildung auf der Wangenschleimhaut, sowie der Zunge mit deutlicher Gruppierung von sehr kurzer Dauer), trat in den Jahren 1916 und 1917 wiederholt vorübergehend auf, ohne jedoch große, speckig belegte Flächen zu bilden, sondern um nach spontaner Reinigung der konfluierten Pustelgrundlagen in wenigen Tagen zu epithelisieren. Schließlich seien noch vereinzelte



Abb. 2.

Pustelbildungen ebenfalls unter Gruppenbildung um die Nasenöffnung und an der Nasenschleimhaut erwähnt, die geringe Wucherungstendenz zeigten. Im Januar 1916 war auch die Stirne, der Nasenrücken und die Nasenspitze, die vor den Ohren gelegene Wangengegend, Kinn, Hals-, Nacken- und Brustpartien, sowie die Umgebung des Mundes von den an den Extremitäten beschriebenen Efflorescenzgruppen (circinäre Pustelbildung mit sekundären Vegetationen) ergriffen (siehe Abb. 4). Ende 1917 traten lebhafte Vegetationen, die an breite Kondylomen erinnern, im Bereiche beider Axillen auf.

Die wiederholt vorgenommene Differentialzählung des Blutes ergab insofern eine Änderung, als die eosinophilen Zellen bis 26,5%, ein wohl einzig dastehender Befund, stiegen. Das Serum der Pat. agglutinierte den aus frischen

Pusteln gezüchteten Staphylokokkenstamm bis zu einer Verdünnung von 1 : 320, es agglutinierte drei andere Stämme von pathogenen Staphylokokken bis zu Verdünnungen von 1 : 80 bis 1 : 160. Da an eine Staphylodermia vegetans (Dr. Lier) gedacht wurde, wurde Pat. mit Autovaccine in steigenden Dosen behandelt, was jedoch nur eine vorübergehende Besserung der Erscheinungen zur Folge hatte. Endlich mag der sich ständig erneuernden miliaren Pustelbildung an den Volar- und Dorsalflächen der mit der Zeit verkrümmten Finger (siehe Abb. 2 und 3), sowie der Volae manus Erwähnung geschehen, die jedoch ebenfalls unter Resorcinumschlägen nach Eröffnung der Pustelchen unter geringer Pigmentation



Abb. 3.

abheilten; die Verkrümmung der Hände mag durch die beiliegende Abb. 3 wiedergegeben werden, sie trat Ende 1918 auf.

Der Röntgenbefund ergab (Dr. Hass, Universitätsinstitut Professor Lorenz): Hochgradige Osteoporose an den Gelenksenden sämtlicher Handknochen mit weiten Maschen der Spongiosa und Verdünnung der Trabekel; Endphalangen der beiden ersten Finger, nach oben luxiert; Trabekel; einzelne Mittelphalangen zeigen eine verschmälerte Diaphyse. Sonst sind keine Anzeichen für grobanatomische Veränderungen vorhanden. Das Ganze spricht für eine trophische Störung, wofür auch lacunenartige Aufhellungen im Markraume beider Tibien sprechen.

Da ab Januar 1919 verschiedene experimentelle Untersuchungen an der Haut der Pat. vorgenommen wurden und das Krankheitsbild neuerdings Varianten zeigte, mag die ausführliche Krankengeschichte von diesem Zeitpunkte bis zum Tode folgen.

9. I. 1919. Eine Randpartie mit geringer Infiltration der Haut wird mit Histopin (Staphylokokkensalbe) eingerieben (Abschluß mit Uhrglas.)

10. I. Große Pusteln aufgetreten. Eine normale Hautpartie wurde scarifiziert und mit Histopin bestrichen. Dieselbe befand sich am linken Oberarm weit entfernt vom erkrankten Gebiet, ebenso wurde eine nicht scarifizierte Hautpartie be-

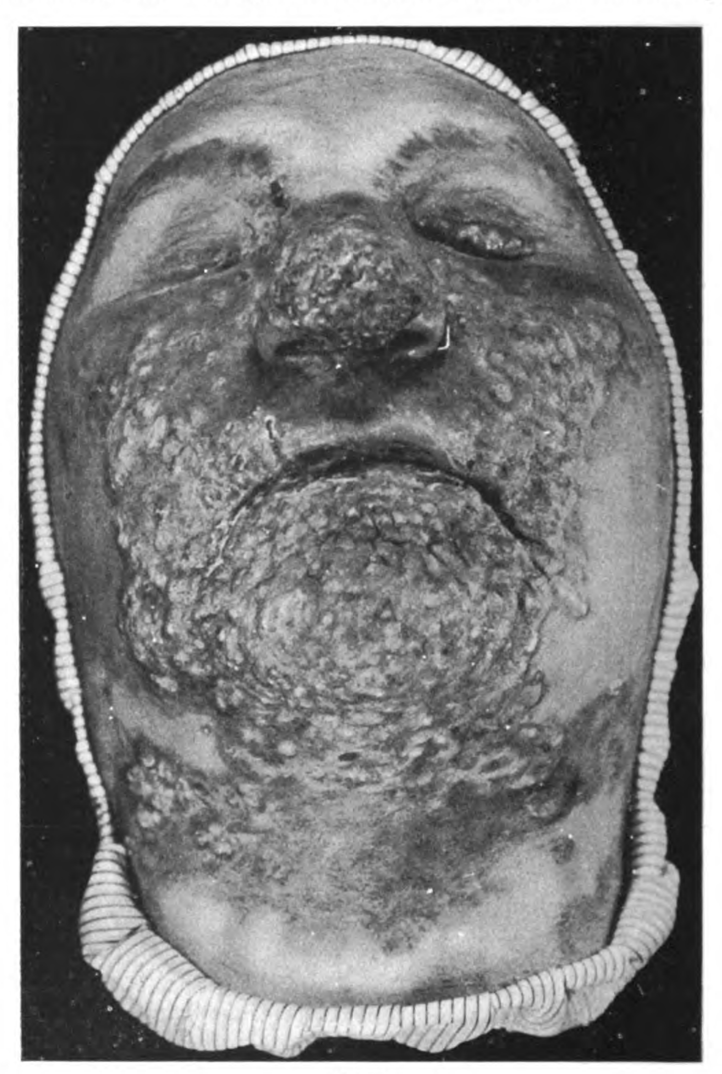


Abb. 4.

handelt. Temp. 38°. Ferner wird eine narbig abgeheilte Partie mit Histopin und Uhrgläschenabschluß bestrichen, zur Kontrolle eine ebensolche Partie ohne Histopin mit einem Uhrschälchen bedeckt.

11. I. Beide scarifizierten Stellen unverändert. Die mit Histopin und Uhrschälchen behandelte Partie zeigt drei Pusteln, die unter dem Uhrschälchen unbehandelt verwahrte Stelle ist völlig unverändert. — Pat. erhält je $^1/_2$ ccm Autovaccine 4 und 5 gemischt.

12. I. Keine Temperatursteigerung.

14. I. bis 2. II. Pat. erhält stets nach zwei fieberfreien Tagen (sie hat häufig Abendtemperaturen über 38°) je 1 ccm Autovaccine 4 und 5 in steigender Dosis 5 Millionen bis 500 Millionen. Irgendein sichtbarer therapeutischer Effekt (Zurückgehen der Efflorescenzen, Temperatur usw.) ist nicht zu sehen.

2. II. Da sich heute eine frische Aussaat kleinster, mit einem akut entzündlichen Saum umgebender Pustelchen auf der rechten Brusthälfte entwickelt, die Gruppen bilden, dann konfluieren, ihre Decke verlieren und schließlich in Plaqueform zu leicht eitrig belegten, verrucösen Vegetationen sich gestalten, wird die Autovaccinetherapie als erfolglos aufgegeben.

6. II. Neuerliches Fortschreiten der Pustelbildung über die ganze rechte Brusthälfte.

28. I. Blutbefund (Dr. Gstrein): Leukocyten 12 250, 15,1% Lymphocyten, 6,1% Mononucleäre, 51,2% Neutrophile, 26,5% Eosinophile.

18. II. Unter H_2O_2-Waschungen und 2 proz. Resorcinumschlägen hat sich die neue Aussaat wesentlich zurückgebildet.

26. II. Die Herde an beiden Unterarmen sind mit Verdickung der Haut und Pigmentation fast völlig abgeheilt. Befund der Hände: Die Finger sind verschmächtigt, die Haut darüber atrophisch, gespannt, an die Unterlage mehr oder weniger fixiert, die Interdigitalräume offenbar infolge von Inaktivitätsatroph eingesunken; die Bewegungsfreiheit in allen Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenken sehr gering. Die Gelenke größtenteils in Streckstellung gehalten, nur die Endphalangen des rechten kleinen und Ringfingers in Beugestellung fixiert. Pat. wird auf das Wasserbett gebracht.

28. II. Am Nacken und den oberen Partien des Rückens findet sich eine neue starke Aussaat von Pustelchen mit entzündlicher Umgebung; diese stehen zunächst isoliert, es treten bald neue auf und diese bilden dann Gruppen.

2. III. Excision einer frischen Efflorescenz am Rücken zwecks histologischer Untersuchung.

8. III. Die Efflorescenzen am Rücken unverändert, es treten auch vereinzelte Pustelchen an den Beinen auf.

10. III. Neuerliche Excision einer ganz frischen Efflorescenz am Rücken. Allgemeinbefinden der Pat. gut, sehr gute Appetenz. Seit ca. 6 Jahren zessieren die Menses.

15. III. Die Herde auf Brust, Rücken und oberen Extremitäten unter Pigmentation abgeheilt. Am Nacken und linken Unterschenkel neue vegetierende Efflorescenzen.

28. III. Neuer Nachschub von Vegetationen am Rücken und auf der Brust, Guirlandenform, ca. 3 mm breiter, eitriger Saum, Irisformen.

10. IV. Es haben sich große, gyrierte, scharf umschriebene, mit einem scharfen, von Eiter abgehobenen Epithelsaum umgebene Plaques, namentlich auf der Brust gebildet.

26. IV. Die Efflorescenzen im Gesicht in Abheilung.

Ab. 2. V. Sol. arsen. Fowleri dreimal täglich 2—15 Tropfen.

10. V. Abflachung der Efflorenscenzengruppen.

22. V. Fast alle Herde am ganzen Körper in Abheilung unter Pigmentation. Einzelne Pusteln auf den pigmentierten Partien. Auf der linken Augenbrauenhaut gyrierte, spärliche, der Blasendecken beraubte, flache, scharf umschriebene Erosionen, ebenso auf der Haut des rechten Unterlides. An der Nase einzelne, zu Plaques konfluierte Pusteln.

24. V. Temp. 38,7°.



26. V. Am ganzen Körper fast ohne Pusteln, nur auf den oberen Augenlidern einzelne, zu Girlanden konfluierende Pusteln.

31. V. Am Stamm, namentlich an den oberen Extremitäten, am linken Unterschenkel, weniger im Gesicht eine neue Aussaat von Pusteln auf geröteter Basis. Starke Schmerzen.

3. VI. Die Aussaat schreitet fort. Täglich Temp. bis 38,1°.

28. VI. Langsames Heilen der Vegetationen unter Pigmentierung. Gegen Abend stets geringe Temperatursteigerungen.

6. VII. Morgentemp. 38°. Allgemeinbefinden gut. Fortsetzung der Arsenmedikation. Abendtemp. 39,5°.

8. VII. In beiden Inguinalgegenden entstehen große Gruppen girlandenförmig angeordneter, schlaffer Pusteln. Temperatursteigerungen nicht unter 37,8°. Burowumschläge.

21. VII. Pat. hat seit Wochen abendliche Temp. bis gegen 38°, in den letzten Tagen sogar Fieber über 38°. Heute Auftreten einer neuen Aussaat von stecknadelkopfgroßen bis bohnengroßen (offenbar durch Konfluenz entstanden) Pusteln, die sogleich beim Aufsch ießen als Pusteln auftreten. Umgebende Haut gerötet. Die Eiterpustelchen sind meist zu Gruppen angeordnet, jedoch auch stellenweise ganz vereinzelt auf sonst normaler Haut (aberrante Pustelchen). Befallen ist die rechte Achselhöhle, beide Handrücken, einzelne Pustelchen auf den Volae manus, in inguine, sowie an der Streckseite des rechten Unterschenkels. Am behaarten Kopf- und Oberlid des rechten Auges einzelne, bereits mit Borken bedeckte Pustelchen.

22. VII. Pat. kommt wieder ins Wasserbett, wo sie sich, namentlich nach Eröffnung der Pusteln, viel wohler fühlt.

26. VII. Das pustulöse Exanthem hat sich an den beschriebenen Stellen stärker ausgebreitet, ist auch auf die Nasenspitze übergegangen. Mydriasis offenbar durch irrtümliche Atropineinträufelung. Abendtemp. 39°.

31. VII. Rückbildung sämtlicher Herde, namentlich an den Händen und Armen; am linken Unterschenkel Auftreten von annulären Pustelplaques. Allmählicher Übergang in Vegetationen, die sich abflachen. Neue pustulöse Herde auf den Wangen, die auf geröteter Haut aufsitzen. Täglich Abendtemp. bis 37,8 bis 38°.

24. VIII. Efflorescenzen in Rückbildung, stets Abendtemp. bis 38°.

5. IX. Plötzlich Temperaturen, die sich ständig über 38° bewegen, aber auch bis 39° und darüber hinausgehen. Auf der Haut zahlreiche Pustelchen auf akut entzündlich geröteter Haut mit stellenweiser Kreisbildung.

13. IX. Heftiger Darmkatarrh (täglich vier Stühle und mehr). Tierkohle, Tannalbin, Diät.

17. IX. Neue, flache Bläschen, die bald suppurierten, auf der Mundschleimhaut und Unterlippenschleimhaut. Efflorescenzen auf dem Stamm in Rückbildung. Morgentemp. 37,5. Ein Knoten (Ringfinger der linken Hand, Grundphalange) von über Hirsekorngröße zeigt akut entzündliche Rötung, starke Druckschmerzhaftigkeit, Fluktuation.

20. IX. Knoten durchgebrochen (Sekretentnahme unmöglich).

25. IX. Ständige Magenbeschwerden, Brechreiz, Appetitlosigkeit. 3—4 weiche Stühle täglich.

2. X. Hautaffektion auf dem Stamm fast abgeheilt, ebenso auf Gesicht und Kopf, nur zwischen den Zehen, auf den Ober- und Unterschenkeln, spärlich am Rücken vereinzelt und gruppiert stehende Pusteln. Täglich Temp. bis ca. 38°.

8. X. Harn: sauer, rotgelb, trüb; spez. Gewicht 1025; Eiweiß und Zucker fehlen; Azeton in geringer Menge; Urobilin und Urobilinogen vorhanden; Sediment:



massenhaft Sed. lateritium, außerdem zahlreiche Plattenepithelien und Eiterkörperchen.

14. X. Status idem. Pustelchen in Eintrocknung.

26. X. Untertemperaturen, Apathie.

4. XI. Zunehmende Schwäche.

8. XI. 8 Uhr früh Exitus.

Sektionsbefund (Prof. Bartel): Schwielige Konglomerattuberkulose beider Lungen in Form bis wallnußgroßer, spärlicher Herde und einzelner hanfkorngroßer Tuberkel irregulär über beide Lungen verteilt. Im linken Unterlappen Bronchiektasie und käsige Peribronchitis. Anwachsung der Lungenspitzen nach Tuberkulose und der Lungenbasis beiderseits am Zwerchfell. Chronische Tuberkulose der bronchialen und parabronchialen Drüsen, in einer großen anthrakotischen Trachealdrüse kleiner Kalkherd, in anderen Drüsen kleinere und größere Käseherde. Tuberkulöses Ulcus der Ileocökalklappe mit Verdickung der Darmwand, polypöse Wucherung und Vereinigung der Klappen nach Art eines Ileocökaltumors. Vereinzelte rezente tuberkulöse Ulcera im Ileum und anschließend an den Ileocökalprozeß im Colon. Der Ileocökalgegend entsprechend kirschengroße tuberkulöse Lymphome in spärlicher Zahl. Im Dünndarmgekröse zahlreiche, bis wallnußgroße, fast total verkäste Lymphdrüsen, desgleichen ileocal und inguinal rechts und links. An letzterer Stelle bohnengroße Drüsen mit käsigen Einsprengungen. Peritonitis tuberculosa des kleinen Beckens und des angrenzenden Dünndarmgekröses mit zahlreichen akuten und subakuten, sowie schwieligen Konglomerattuberkeln, käsige Endometritis und chronische Tubentuberkulose beiderseits mit perimetrischen Verwachsungen, Anwachsungen der Leber und Milz am Diaphragma. An der Milz spärliche, kleine Konglomerattuberkel. Chronisches Lungenemphysem. Herzatrophie. Hochgradige Fettleber. Fettige Degeneration der Nieren und Marasmus.

156 cm lange, gracile Leiche. Milzfollikel hyperplastisch. Deutlicher Etat mamelonné des Magens. Spitze Harnblase. Rechtes Ovar cystisch. Kleine Cysten im linken Ovarium. Lingua serotalis. Pustulöse Haut und Schleimhaut, in inguine rechts mit deutlicher Pustelbildung. Ulcus außen fast gereinigt. Rechts am Thorax in Rippenbogenhöhe Hautnarben nach abgeheilten Prozessen.

Bakteriologisch: Im Herzblut Diplokokken in Reinkultur.

Histologie der jungen Efflorescenz. Die Primärefflorescenz bildet eine knötchenförmige (siehe histologisches Bild 1, Abb. 5) Anhäufung von Infiltratzellen unter einer umschriebenen Stelle der Epidermis, häufig an den Follikeln; an dieser Stelle ist das Stratum germinatum und das Stratum spinosum durchsetzt von Leukocyten, die in kleineren Epidermislücken gelegen sind, das Stratum corneum darüber ist von einer Flüssigkeit kräftig abgehoben, die ebenfalls leukocytenhaltig ist. Das Cutisinfiltrat, das ungefähr drei Papillenbreiten umfaßt, erstreckt sich in das Stratum reticulare cutis im Gegensatz zum typischen Pemphigus, bei dem es sich um eine entzündliche, flächenhafte Erkrankung der Cutis-Epidermisgrenze handelt mit Abhebung der ganzen Epidermis, so daß am Blasengrund gar nichts oder nur geringe Reste des Stratum germinatum haften bleiben. Die Abgrenzung des Stratum germinativum der in die Tiefe wachsenden Retezapfen ist unscharf, was durch die Auflösung der Epidermis-Cutisgrenze bei Durchwanderung der Leukocyten erklärt werden kann. Die Zapfen werden plumper, der Papillarkörper zeigt Infiltrate, die sich rings um die erweiterten Capillaren lokalisieren und größtenteils aus Lymphocyten bestehen. Stellenweise sieht man erweiterte Capillaren, in denen eosinophile Zellen oft im Begriffe sind, die Gefäßwände zu verlassen. In der Umgebung der genannten Capillaren sieht man zahlreiche Zellen, deren Anordnung in eine bestimmte Kategorie Schwierigkeiten be-



reitet. Es handelt sich um Elemente, welche einen ungewöhnlich großen, blaß gefärbten, meist ovalen Kern besitzen, der gelegentlich ein Kernkörperchen trägt, dessen Protoplasma jedoch nicht genau abzugrenzen ist, oft scheint es, als wäre überhaupt keines vorhanden, doch dürfte dies mit irgendwelchen Schrumpfungsvorgängen zusammenhängen. Am ehesten könnte man meinen, daß es sich um irgendwelche adventitielle Histocyten (Marchand) handelt.

Histologischer Befund im Stadium der Vegetation. Die Vegetationsmasse wird gebildet von einem System besonders langgezogener, manchmal kolbenartig abgerundeter, aus ödematösem Bindegewebe bestehender, an der Spitze von Fibrinnetzen durchsetzter Papillen. Zwischen diesen ist das Stratum spinosum

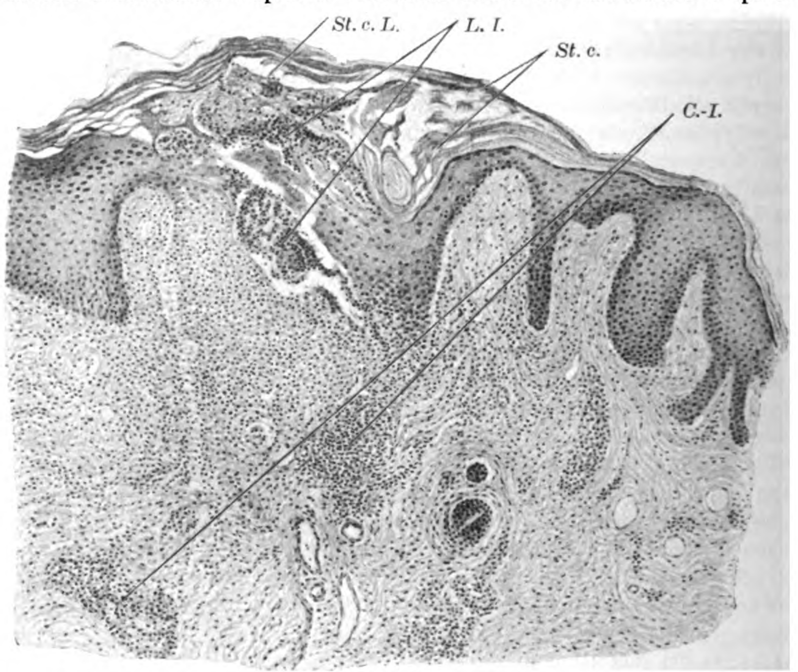


Abb. 5. *St. c. L.* = Stratum corneum-Lücke; *L. I.* = Leukocytäres Infiltrat; *St. c.* = Stratum corneum; *C.-I.* = Cutisinfiltrat.

beträchtlich verbreitert (Akanthose). Die Intercellularräume sind ein wenig erweitert (Spongiosa) und zu größeren und kleineren Lücken auseinandergedrängt. Die Lücken sind stellenweise von beträchtlicher Größe und ausgefüllt von mononukleären, polymorphkernigen und besonders vielen eosinophilen Zellen. Ein Stratum granulosum ist nur stellenweise erhalten, die einzelnen Zellagen des Stratum corneum erweisen sich noch kernhaltig (Parakeratose). An anderen Stellen liegt aber so hochgradige Hyperkeratose vor, daß die Räume zwischen den Papillen dicht erfüllt sind von desquamierten Hornlamellen. Die Malpighische Schicht in ihrer Gänze wird von vergrößerten Papillen mannigfach zerklüftet, die Leisten derselben zerwühlt. Bei der Durchsicht einer ganzen vegetierenden Fläche fällt es auf, daß der Papillarkörper und das Stratum reticulare cutis an einzelnen Stellen durchsetzt sind von einem leukocytären Infiltrat, das sehr reichlich von eosinophilen Zellen gebildet wird (histologisches Bild 2, Abb. 6), so daß es den Anschein hat, als würde es aus diesen allein bestehen; es greift in die Epidermis hinein und ergießt sich in die oben beschriebenen Epidermislücken. An anderen Stellen tritt das Infiltrat ganz zurück und die Vegetationen bestehen dort nur aus

den vergrößerten Papillen mit wenigen Infiltratzellen, namentlich nur mit spärlichen eosinophilen Zellen. An den Stellen, wo im Papillarkörper und in der Epidermis das an Eosinophilen reiche Infiltrat vorherrscht, ist die Epidermis-Cutisgrenze undeutlich; an jenen Stellen aber, wo die papillomatöse Wucherung rein hervortritt und die Infiltration zurücktritt, ist die Grenze im Gegenteil sehr scharf gezeichnet. Letztere Stellen sind diejenigen, über welchen eben die Hyperkeratose entwickelt ist, die ersteren, nämlich deren von Leukocyten und Infiltrat (eosinophil) durchsetzte Epidermis, zeigen Parakeratose. An diesen Stellen findet man auch noch Reste des speckigen Belages in Form einer aus Leukocyten und veränderten

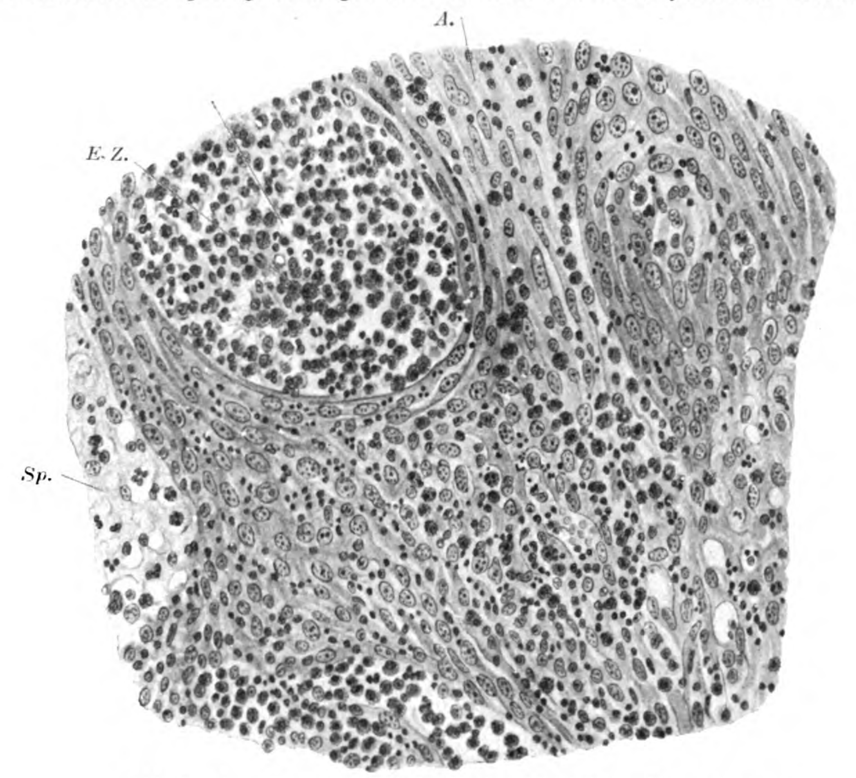


Abb. 6. *A.* = Akanthose; *E. Z.* = Eosinophile Zellen; *Sp.* = Spongiose.

Epidermiszellen bestehenden Schicht. Veränderungen der Gefäßwände der Cutis und Subcutis bestehen nicht.

Wenn wir nun das von uns ausführlich beschriebene, selbst beobachtete Krankheitsbild mit dem Pemphigus vegetans einerseits, andererseits mit dem, was Hallopeau ursprünglich als Pyodermite végétante klinisch und pathologisch-anatomisch beschrieben hat, vergleichen. so ergibt sich folgendes: Man kann die Hallopeausche Erkrankung nicht, so lange wir ohne Kenntnis des Krankheitserregers des Pemphigus sind, der Pemphigusgruppe einreihen, auch ist das von dem genannten Autor beschriebene Krankheitsbild in seiner Symptomatologie nicht derart fest, daß es als besondere fixe Form angesprochen

werden kann. Als Beweis hierfür mag gelten, daß in der Zeit seit der Aufstellung des Begriffes der Pyodermite végétante bis 1910 von Ledermann, Nobel, Gaucher und Malloizel, Sakurane und Shiga, sowie De Azúa, ferner Proceps und Francon wohl der genannten Dermatose überaus ähnliche Krankheitsbilder beschrieben wurden, diese jedoch nicht mit Sicherheit eingereiht werden konnten, insbesondere weil ja Hallopeau in seiner zweiten Mitteilung das Leiden für die suppurierende Form des Pemphigus vegetans erklärt. Dies führt uns zur Frage der Primärefflorescenz. Diese ist in den klassischen Fällen des Pemphigus vegetans im Anfange immer eine mit klarer, seröser Flüssigkeit gefüllte, durchscheinende Blase, die sich allerdings bald trübt und eitrig wird und das Phänomen der Sedimentierung der Eiterkörperchen aufweist. Diese Umwandlung in eine Pustel kann nach Frühwald sehr rasch vor sich gehen, ja Jourdanet (zitiert nach Frühwald) sah, daß die Blasen sich in wenigen Stunden zu Pusteln umwandelten. Das auf normaler Haut auftretende Bläschen kann sich bei der Umwandlung seines Inhaltes in Eiter mit einem roten Hof umgeben. Nach Haslund, Weidenfeld, Rutherford und Hallopeau können als erste Efflorescenzen auch Pusteln auftreten, Müller sah Blasen mit hämorrhagischem Inhalt, Grünwald Hämorrhagien in der Mitte der Blase, Oppler beobachtete in den Blasen eine fibrinartige, in toto abhebbare Schwarte, Du Mesnil eine breiartige Masse; ja sogar Knötchen wurden als Primärefflorescenz des Pemphigus vegetans beschrieben (Müller, Oppler, Philippson und Filetti, Rille).

Betrachtet man das Leiden als eine Abart des Pemphigus vulgaris (Neisser, Schischa, Mrazek, Lippmann, Leiner, v. Zumbusch, Blumenthal), so muß man energisch dagegen Stellung nehmen, daß das klassische Bild des Pemphigus, die wasserklare Blase, auf diese Weise völlig ihre diagnostische Bedeutung verliert, trennt man aber den Pemphigus vegetans völlig vom Pemphigus vulgaris ab, so wäre darauf hinzuweisen, daß sehr zahlreiche vegetierende Formen bei den verschiedensten Krankentypen beschrieben wurden, so z. B.: Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring (Wickham und Gudelo, Fordyce, Constantin), der Tuberculosis verrucosa cutis (Riehl, Paltauf, Morrow), den Lichen ruber planus (Guy), der Elephantiasis (Gerstav, Simon, Virchow, Alexander), den Pernionen (Secheryon), pustulösen Folliculitiden (Herxheimer, Leloi), der Sycosis simplex (Lancy, Hebra), der Psorospermosis follicularis (Kaposi), dem Molluscum contagiosum (Kaposi), der Impetigo herpetiformis (Zeisler, Du Menil und Marx), der Impetigo contagiosa (Isaac, Herxheimer, Behrend), den Varicellen (Julius Müller), dem Erythema exsudativum (Breda), dem Herpes (Pfuhl, Bataile,

Fournier), dem Herpes zoster (Vörner), dem Ekzem (Hallopeau, Huber, Pusey, Pini, Kromayer, Ferrand), dem Eczema seborrhoicum (Perrin, Wende und Degroat, Pucey, Montgomery), dem Syphiloide posterosive (Jacquet), der Syphilis framboesiformis usw. (zitiert nach Cronquist).

Als tatsächlich gemeinsam muß das fast konstante Auftreten sowohl des Pemphigus vegetans als der Hallopeauschen Dermatose an gewissen Prädilektionsstellen (Genitale, Genitocruralfalte, Leistenbeuge, Mons veneris) angesehen werden, wovon unser Fall sich durch Auftreten der Primärläsion, einer Pustel mit Entzündungshof, am Unterschenkel unterscheidet. Die im Munde auftretenden Bläschen und Pusteln hinterlassen bei den früher genannten Erkrankungen sehr schmerzhafte Epithelabhebungen mit eitrigem Belage, während bei unserer Dermatose wohl zahlreiche, stecknadelkopfgroße, am Zahnfleisch und harten Gaumen lokalisierte Pusteln auftraten, die aber niemals konfluierten oder größere Flächen der Epidermis abhoben, sondern spontan heilten und schmerzlos waren. Hinzuweisen wäre noch auf das Auftreten von Phlegmonen bei Hallopeaus Dermatose, was ein Fortschreiten der hypothetischen Erreger oder eventueller sekundärer Infekte in die Tiefe bedeutet, eine Tatsache, die beim Pemphigus vegetans und auch bei der von uns beobachteten Dermatose niemals gesehen wurde.

Auch die Prognose muß als differentialdiagnostisches Moment herangezogen werden. Wie allgemein bekannt, ist die Prognose des Pemphigus vegetans sehr ungünstig. Frühwald hat aus der Weltliteratur nur 4 Fälle (Fox, Havas, Frühwald, Feulard) zusammengestellt, die 2—12 Jahre rezidivfrei blieben, während die Pyodermite eine günstige Prognose gibt, ja sogar mit einfachen Mitteln, adstringierenden Bädern, Umschlägen usw. geheilt werden kann. Die Fälle von Pemphigus vegetans, die mein Chef beobachtet hat, haben sämtliche mit Blasen begonnen. Auch ein jetzt auf der Abteilung in Beobachtung befindlicher Fall. Die Fälle, die sowohl Neumann als Ehrmann beobachtet haben (letzterer war während der ganzen Zeit, wo die beschriebenen Fälle in Beobachtung standen, Assistent der Klinik), als auch die später untersuchten Fälle endeten alle letal, und zwar spätestens innerhalb von 2 Jahren. Bei unserem Falle kann von einer Rezidivfreiheit wohl nicht gesprochen werden, da die Kranke durch 8 Jahre mehr oder weniger ständig ihre Dermatose zeigte, ständig Pusteln aufwies, das Allgemeinbefinden nichtsdestoweniger ein sehr gutes war, sofern es nicht durch Tuberkulose, die sich in der letzten Zeit vor dem Tode sehr verschlechterte, getrübt war. Die Kranke starb 8 Jahre nach dem Auftreten des Leidens und die Obduktion ergab als Todesursache schwerste tuberkulöse Veränderungen fast aller inneren



Organe, wobei bemerkt werden muß, daß die Obduktion bei Pemphigus vegetans, falls überhaupt ein Befund zu verzeichnen ist, nur parenchymatöse Schwellung der inneren Organe und intestinale Blutungen aufweist. Während Bernhard, Halkin, Wiegmann, von Zumbusch, Jochenson und Frühwald an der Identität der früher genannten Prozesse (Pyodermite végétante und Pemphigus vegetans) festhalten, verhält sich Waelsch dieser Frage gegenüber ablehnend. Dem von Dubreuilh angeführten Unterschiede, daß die Vegetationen der Pyodermite röter, weniger deutlich papillomatös, derber und weniger nässend seien, möchte ich keine Bedeutung beimessen, da sie zu subtil sind. Auch Lereddes Ansicht, daß Pemphigus, Pyodermite und Dermatitis herpetiformis Duhring nur verschiedene klinische Formen einer Blutkrankheit seien, möchte ich nicht beipflichten, ebensowenig Gauchers Beweisführung, daß beim Pemphigus Streptokokken, bei der Pyodermie Staphylokokken gefunden wurden, beide sind ja Sekundärinfektionen und daher ätiologisch bedeutungslos.

Wir schließen uns also der Ansicht Cronquists, Ledermanns und anderer Autoren an, daß die Fälle Hallopeaus und seiner Mitarbeiter, abgesehen von morphologischen und Verlaufsverschiedenheiten deswegen nicht zum Pemphigus vegetans als eine pustulöse Form desselben zu rechnen sind, da der einzige Beweis hierfür, der gemeinsame Erreger, nicht erbracht ist. Bei Nobls Fall dürfte es sich, wie er selbst meint, um eine abgeschwächte Form der Impetigo herpetiformis gehandelt haben. Es fanden sich keine multiplen Herde an den Prädilektionsstellen, keine polyzyklischen Formen, keine Vegetationen. Beim Falle Ledermanns ist der vegetierende Charakter nicht so ausgesprochen, es wurden niemals wirkliche Blasen beobachtet, das Leiden war symmetrisch, es fehlte das periphere Fortschreiten und der periphere excoriierte Saum, kurz auch dieser Fall ist nicht dem Pemphigus vegetans oder der Pyodermite végétane zuzuzählen. Gauchers und Malloizels Beobachtung erinnert wohl sehr an das Bild eines Pemphigus vegetans, doch kam er erst sehr spät und nur kurze Zeit in klinische Untersuchung; auffallend ist das Abheilen der Primärefflorescenzen, Vesicopusteln unter Narbenbildung. Bei Sakuranes und Shigas Fall traten Knötchen als Primärefflorescenzen auf, auch wurde nirgends die Entwicklung der condylomatösen Vegetationen aus Blasen festgestellt. Azúas Fall ist wohl als lokal umschrieben nicht hierher gehörig anzusehen. Frühwald, der sich mit der Frage der Identität von Pemphigus vegetans und Pyodermite végétante am meisten beschäftigt hat, hat hierfür Gründe angeführt, die trotz der großen Verdienste, die sich der genannte Autor um die Zusammenfassung unserer Kenntnisse über den Pemphigus vegetans und seine Differentialdiagnose erworben hat, nicht als stichhaltig angesehen

werden. Es sind keine Beweisgründe wissenschaftlicher Art, die er anführt, denn er motiviert seine Meinung derart, daß er sagt, wenn Hallopeau, welcher zuerst eine Erkrankung sui generis vor sich zu haben glaubte, erst später sich zu der Erkenntnis durchgerungen hat, daß die von ihm beobachteten Fälle doch zum Pemphigus vegetans gehören, so müsse man daran glauben. Auch das zweite ins Treffen geführte Argument, Kaposi habe am Kongreß die Fälle sogleich als dem Pemphigus ähnlich bezeichnet, kann nicht als stichhaltig angesehen werden.

Was nun unseren Fall betrifft, so glauben wir den Ausspruch Schwimmers über die Pyodermite végétante auch für unsere Dermatose in Anspruch nehmen zu können: „Diese merkwürdige Erkrankung steht außerhalb der uns bekannten Typen.“ Denn gegen Pemphigus vegetans spricht klinisch die primäre Lokalisation (Unterschenkel), die Primärefflorescenz (stets eine Pustel, niemals wurden Blasen beobachtet), das schnelle Abheilen der Efflorescenzen in der Mundhöhle, der jahrelange Bestand, das geringe Befallensein der sonst für Pemphigus typischen Hautpartien (Genitale, Achselhöhlen, Nägel, Kopfhaut), der Ausgang (als sichere Todesursache wurde bei der Obduktion schwere Tuberkulose fast aller inneren Organe festgestellt) und die angeführten Differenzen im anatomischen Bau der entwickelten, insbesondere der des beginnenden pathologisch-histologischen Prozesses.

Gegen Pyodermite végétante spricht vor allem die Tatsache, daß niemals während jahrelanger, sorgfältiger Beobachtung sich Blasen als Primärefflorescenz zeigten, stets traten sofort Pusteln auf. Der, sit venia verbo, Primäraffekt war am Unterschenkel. Das Auftreten in Schüben unter Temperaturerhöhungen, die von Lier ursprünglich angenommene ätiologische Differenz — er betrachtete den Fall anfänglich als Staphylodermia vegetans — konnte nicht aufrecht erhalten werden, da die Autovaccinetherapie versagte, hingegen muß die Beschäftigung der Frau mit kranken Hühnern immerhin vielleicht ätiologisch in Betracht gezogen werden (siehe den Fall von F. Balzer, F. Deroide und P. L. Marie), die am 6. I. 1910 in der Société Française de Derm. et Syph. eine Patientin vorstellten, die angab, sich beim Hantieren mit kranken Hühnern infiziert zu haben, indem sie mit der blutigen Hand in den Mund fuhr, woselbst ihr Leiden, ein Pemphigus vegetans-ähnliches Krankheitsbild begann. Schließlich ist die ganz enorm hohe Bluteosinophilie unseres Falles, die von 19 auf 26% stieg, wohl als einzig dastehend bei einer Dermatose anzusehen, und gehört zu den Eigenarten des Falles ebenso wie die Verkrüppelung der Hände und der Röntgenbefund des Handskelettes (Osteoporose).

Bei dieser Gelegenheit soll gleich vorweggenommen werden, daß wir dieser, wenn auch ganz abnorm hohen Eosinophilie keinerlei ätiologische

Bedeutung beimessen, das Leiden überhaupt nicht als Hautmanifestationen einer Bluterkrankung auffassen möchten, wie dies ja Leredde und Perrin für den Pemphigus, die Dermatitis herpetiformis Duhring usw. zu tun geneigt sind, denn Eosinophilie findet sich außer bei Psychosen und Nervenkrankheiten, ebenso beim Tripper wie bei Erkrankungen der Atmungsorgane (Asthma, Heufieber, Pneumonie Sepsis), andererseits bei der Wurmkrankheit, malignen Neoplasmen, Darmaffektionen, der myeloiden Leukämie usw. Hauptsächlich sei aber darauf hingewiesen, daß wir bei einer Unmenge von Hauterkrankungen (Ekzem, Psoriasis, Scabies, Urticaria, Prurigo, Impetigo contagiosa, Herpes zoster, allen Pemphigusarten, der Mycosis fungoides, bei Lupus, Lepra und vielen toxischen Dermatitiden, insbesondere der Hg-Dermatitis, Dermalitis exfoliativa) mehr oder minder hochgradige Eosinophilie vorfinden. Die genannten Dermatosen sind teils ätiologisch unklaren, teils sind sie infektiösen, teils toxischen Ursprungs, manche dürften, wie Ekzem, Urticaria und Pruritus, auf Stoffwechselstörungen beruhen. Wir möchten nur der Beobachtung Kreibichs, daß das frühzeitige Auftreten eosinophiler Zellen im Gewebe mit großer Wahrscheinlichkeit gegen die Annahme eines bakteriellen Ursprunges der Erkrankung spricht, für unseren Fall die Deutung geben, daß die von Lier nachgewiesene Reinkultur von Staphylokokken, die das Eigenserum noch in einer Verdünnung von 1 : 100 agglutinierte und die hämolytisch waren, wohl doch als sekundäre Verunreinigung — worauf ja Müller, Schramek, Kren in der dermatologischen Gesellschaft bei Demonstration des Falles (Sitzung vom 12. II. 1912) hinwiesen — aufzufassen war, ebenso wie ja den bei Pyodermite végétante von Darier gefundenen, dem Staphylococcus-albus-ähnlichen Bakterien, den von le Dameny nachgewiesenen Kokken dem Bacterium coli communis keine ätiologische Bedeutung beizumessen ist.

Wodurch unterscheidet sich unsere Dermatose von einem Pemphigus vegetans?

Das klassische Bild des Pemphigus ist von Neumann gezeichnet worden (zitiert nach Neumann, Atlas): „Die Entwicklung der Efflorescenz geht in folgender Weise vor sich: Es erscheinen zunächst bis linsengroße Blasen, deren Epidermishülle im Beginn flach, mit Zunahme des Exsudates praller gespannt sind. Letzteres ist mattweiß gefärbt. Hat sich die Epidermishülle entweder spontan abgelöst oder wird dieselbe durch Reibung entfernt, so merkt man schon nach 4 bis 5tägigem Bestand der im Zentrum excoriierten Stelle eine mattweiß gefärbte Erhöhung, welche rasch im Höhen- und Breitendurchmesser zunimmt, so daß in kurzer Zeit elevierte, drüsig unebene, warzen- und knopfförmige, dicht aneinander gedrängte Wucherungen entstehen. Der Beginn ist eine wasserhelle Blase, die in der ersten Zeit prall ist.



dann aber mit Abnahme des Turgors der Gewebe des Kranken schlapp wird. Die klare Blase trübt sich, wird eitrig, häufig ist das Phänomen der Sedimentierung der Eiterzellen zu beobachten." In keinem der von Neumann genau beobachteten Fälle fehlte das Phänomen der Blasenbildung. In Betracht kommen die Fälle 6, 7, 8, 9, die in Neumanns Atlas beschrieben werden und die mein Chef, der, wie bereits erwähnt, damals erster Assistent der Klinik war, genau mitbeobachtet hat. Seither hat er selbst 5 Fälle von Pemphigus vegetans gesehen, bei denen allen Vegetationen deutliche Blasenbildung, nicht Bläschen- oder Pustelbildung, vorausgegangen ist.

Unser Fall jedoch beginnt klinisch sofort mit miliaren oder etwa übermiliaren Pusteln, nie ist eine Blase beobachtet worden, auch keine Pustel, die größer als ein Hanfkorn gewesen wäre. Wo solche zu finden waren, entstanden sie nachweislich durch Konfluenz zu einer Gruppe. Die Vegetationen entwickelten sich auf Gruppen von Bläschen und nicht auf Grund einer ihrer Decke beraubten Blase. Sowie beim klassischen Pemphigus vegetans der Blasenwall um eine vegetierende Stelle entstand er auch leicht durch Konfluenz eines Bläschenwalles. Diesem klinischen Verhalten entspricht der histologische Befund: Umschriebene, manchmal sogar follikuläre Entzündungen mit eitrigem Durchsetztsein der Epidermis in Form einer intraepidermoidalen Pustel in unserem Falle und die sofort einsetzende, vollständige Abhebung der Epidermis vom Papillarkörper beim Pemphigus. Das histologische Bild der Granulationen zeigt allerdings keinen durchgreifenden Unterschied gegenüber dem Pemphigus vegetans. Ein gleiches Bild findet man beim Condyl. latum.

Auch bei den fortgeschrittenen vegetierenden Formen, wo der Epidermisrand scheinbar abgewühlt ist, sieht man den Unterschied zwischen Pemphigus vegetans und unserem Falle. Auf dem Präparate eines eben auf der Abteilung meines Chefs befindlichen Pemphigus vegetans sieht man im abgewühlten Rand die gesamte Epidermis abgehoben und den Papillarkörper den Grund der Blase bilden, während in unserem Falle unter der abgehobenen Hornschicht sich noch ein großer Teil der Epidermis mit größeren und kleineren, mit Leukocyten gefüllten Lücken findet.

Klinisch ist das Verhalten der Schleimhautefflorescenzen ein anderes als beim Pemphigus. Miliäre Efflorescenzen, die spontan rasch heilen, ohne der Patientin wesentliche Beschwerden zu bereiten (in unserem Falle), beim Pemphigus Abheben größerer Flächen der Epidermis in Fetzen und speckig belegte, ungeheuer schmerzhafte Flächen der gesamten Mund-, Kehlkopf- und Nasenschleimhaut.

Bezüglich der Vegetationen wäre hervorzuheben, wie das Studium der Literatur ergibt, daß sie nicht charakteristisch scheinen. So grund-

verschiedene Erkrankungen wie der Pemphigus vegetans, das breite Kondylom zeigen gewisse frappante Ähnlichkeiten: Die Akanthose, die Durchwanderung von Leukocyten aus dem Papillarkörper in die Epidermis und Bildung von Epidermisabscessen, während Infiltrate in den vorgerückten Stadien beim Pemphigus vegetans, wie beim breiten Kondylom um die tiefen Gefäße der Cutis bestehen. Auch bei unserem Falle ist die Akanthose, die Bildung von Epidermisabscessen in den fortgeschrittenen Stadien mit Infiltraten um die tiefen Gefäße der Cutis verknüpft. Etwas ähnliches haben wir bei der frambösiformen Syphilis, die ja genetisch vom breiten Kondylom verschieden ist. Es kommt ferner bei unserem Falle Fibrinbildung in den Spitzen der Papillen vor, ebenso wie beim breiten Kondylom. Nur eines ist es, was sowohl den Pemphigus vegetans als unseren vegetierenden Fall von der Syphilis unterscheidet, das ist die anfangs spärliche, später stärkere Ansammlung von eosinophilen Zellen im Gewebe und in den Gefäßen, eine Erscheinung, die auch nicht dem Pemphigus allein zukommt, sondern auch anderen Prozessen, die mit ausgedehnten Epidermisabhebungen einhergehen, z. B. allen exfoliativen Erythrodermien, so daß man sagen kann, die Eosinophilie hat ebensowenig wie die Bildung von Vegetationen eine spezifische Bedeutung. Ausschlaggebend ist die klinische und histologische Untersuchung der jüngsten Efflorescenzen und der Umstand, daß bei einer 8jährigen Beobachtung nicht ein einziges Mal eine blasenförmige Efflorescenz gesehen wurde, die größer als ein Hanfkorn gewesen wäre. Patientin ist nicht an den Erscheinungen des Pemphigus oder einer intercurrenten Erkrankung gestorben, sondern an den Folgen einer seit langem bestehenden Tuberkulose. Von den gut beobachteten Fällen Neumanns, sowie von denen meines Chefs lebten, wie erwähnt, keiner länger als 2 Jahre, die meisten gingen innerhalb 1 Jahres zugrunde. Unsere Patientin starb fast ohne Hauterscheinungen.

Wir haben es also in diesem Falle mit einer jener Formen zu tun, die in mancher Beziehung dem Pemphigus vegetans ähnlich sind, sich aber im Wesen von ihm unterscheiden.

Literatur.

de Azúa, Juano, Piodermitis crónica vegetante papulomatosa etc. Act. dermosifi 2, Nr. 5. 1910. — de Azúa, Juano, Piodermitis vegetante postimpetiginosa. Act. dermosifi 1911, 3. Nr. 5. — de Azúa, Juano, Dermitis papillomatosa vegetante. Act. dermosifi Nr. 3. — Balzer, F. Deroide et Marie, Pemphigus végétante de Neumann. Bull. soc. franc. 1910, S. 5—8. — Bernhard, K., Ein Fall von Pemphigus vegetans mit besonderer Berücksichtigung der Histologie. Inaug.-Diss. Freiburg 1902. — Constantin, E., Dermatite polymorphe et pemphigus végétant. Ann. 1907, S. 641—654. — Crocker, R., Pemphigus vegetans (Neumann). Med. chir. transact. 72, 233—255. 1889. — Crocker und Pernet, Pustular veget. dermatitis. Roy. soc. D. S. 18. VI. 1908. Brit. Journ. 20, 234. 1908.



— Crocker und Pernet, Pyodermite végétante of Hallopeau. Roy. soc. D. S. 18. II. 1909. Brit. Journ. **21**, 234. 1909. — Cronquist, C., Über Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**, 143—182. 1911. — Danlos, H. et Hudelo, L., Pemphigus végétante. Soc. franç. 8. XI. 1900. Ann. 1900, S. 1156 bis 1164. — Dubreuilh, W., Pemphigus végétante. Festschrift f. Kaposi, 1900, S. 265—276. — Foulard, Sur une nouvelle forme de dermatite pustuleuse usw. Congr. intern. derm. et syph. Paris 1889, S. 359—363. — Frühwald, R., Pemphigus vegetans. Dermatol Studien **23**. — Gaston, Soc. franç. 8. XI. 1900. Ann. S. 1160. — Gaucher, E., Dermatite pustuleuse chronique en foyers a progression excentriques. Ann., S. 103—104. — Gaucher und Malloizel, Maladie de Hallopeau. Soc. franc. 8. I. 1906. Ann. 1906, S. 953—55. — Halkin, H., Note sur un cas de maladie de Neumann. Ann. soc. med. chir. de Liège. März 1903. — Hallopeau, H., Sur une nouvelle forme de dermatite pustuleuse chronique en foyers à progression excentrique. Congr. intern. derm. et syph. Paris 1889, S. 344—359. — Hallopeau, H., Dermatite pustuleuse etc. Int. Atlas seltener Hautkrankheiten. III. Lieferung, Nr. 7. — Hallopeau, H., Nouvelle étude sur la dermatite pustuleuse etc. Ann. 1891, S. 334. — Hallopeau et le Damary, Sur un troisième fait de dermatite pustuleuse chronique et végétant en foyers etc. Ann. 1895, S. 16—33. — Hallopeau und Monod, Sur un cas de dermatite pustuleuse et un cas de dermatite herpétiforme végétante. 1895, S. 655—660. — Hallopeau, „Pyodermite végétante", ihre Beziehungen zur Dermatitis herpetiformis und dem Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **43**, 289—306. 1898. — Hallopeau, Zweite Mitteilung über Pyodermite végétante. Arch. **45**, 323—328. 1898. — Hallopeau, Nouvelle étude sur une forme pustuleuse et bulleuse de la maladie de Neumann, dito Pemphigus végétant. Ann. 1898, S. 969—976. — Hallopeau, Etude comparative sur la dermatite pustuleuse etc. et la dermatite herpetiforme de Duhring. Ann. 1892, S. 33—37. — Hallopeau, Deuxième note sur un cas de maladie de Neumann. Ann. 1901, S. 1055—1057. — Hartzell, M. B., Diskussionsbemerkung. Journ. cut. dis. 1906. **24**, 322 u. 1907, **25**, 79. — Hartzell, M. B., A case of pemphigus vegetans with special reference to the cellular elements found in the lesions. Journ. cut dis. **28**, 111—118. 1910. — Hartzell, M. B., A case of dermatitis vegetans. Journ. cut. dis. **19**, 465—469. 1901. — Hartzell, M. B., A case of dermatitis vegetans. Journ. cut. dis. **24**, 435. 1906. — Haslund, A., Pemphigus vegetans (Neumann). — Erythema bullosum vegetans (Unna). Hospitalstidende 1891, Nr. 5—6. — Herxheimer, K., Über Pemphigus vegetans nebst Bemerkungen über die Natur der Langerhansschen Zellen. Arch. **36**, 141—189. 1896. — Festschrift d. städt. Krankenhauses Frankfurt a. M. 1896. — Heryng, Pemphigus der Schleimhaut und der Luftröhre. Noviny Lekarski 1892, 304. — Hutchinson, J., On a form of chronica inflammation of the lipe and mouth. Med. chir. transact. **70**. 1887. — Kaposi, M., Syphilis der Haut. **3**, 157—158. 1883. — Kaposi, M., Pemphigus vegetans. Verh. d. d. G. 5. Kongr. Graz 1895. — Kreibich, K., Wien. dermatol. Ges. 4. I. 1902. Arch. f. Dermatol. **61**, 456—457. 1903. — Kreibich, K., Histologie des Pemphigus der Haut und Schleimhäute. Arch. f. Dermatol. **50**. 1899. — Ledermann, R., Ein Fall von Pyodermite végétants. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 6. S. 146—150. — Leiner, Wien. derm. Ges. 16. V. 1906. Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 937. — Leredde, E., Histo- und hämatologische Untersuchung eines Falles von Hallopeauscher Dermatitis. M. f. pr. D. **27**. 1898. — Luithlen, F., Pemphigus vulgaris und vegetans. Arch. f. Dermatol. **40**, 37—66. 1897. — Marianelli, A., Contributo allo studio del Pemfigo vegetante. Giorn. **24**, 150—168. 1889. — Du Mesnil, Ein Fall von Impetigo herpetiformis. Arch. f. Derm. **23**, 723—744. 1891. — Müller, C., Zwei Fälle von Pemphigus vegetans (Neumann) (Erythema bullosum vegetans Unna). M. f.



Dermatol. **11.** 1890. — Neumann, J., Pemphigus vegetans. Tod. Jahrb. d. Wien. k. k. Krankenanstalten, **2**, 58—60. 1898. — Nobl, G., Zum Kapitel der Graviditätsdermatosen. Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 21 u. 22. — Oppler, B., Über Pemphigus vegetans. Inaug.-Diss. Breslau 1892. — Pasini, A., Ricerche batteriologiche sul pemfigo cronica. Giorn. **46**, 580—590. 1911. — Pollizzari, Boll. d. clin. Milano **6**. 1889. — Perrin, A., Dermatitis végétante en placards chez des nourissons seborrhéiques. Ann. 1900, S. 1055—61. — Petrini de Galatz, Un cas de dermatide herpétiforme hypertrophiante et végétants. Bull. soc. franç. 1911. — Radach, E., Pemfigo e pemfigoidi. Giorn. **38**. 1903. — Riehl, G., Zur Kenntnis des Pemphigus. Wien. med. Jahrb. 1885. — Rutherford, W. J., Clinical Report of a case of pemphigus vegetans. Brit. Journ. **22**. 1910. — Sakmane, K. und Shiga, T., Ein dem Pemphigus vegetans ähnlicher Fall. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. April 1909 und Mitt. d. med. Ges. Osaka 1909. — Schiedat, M., Ein Beitrag zum Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. **103**, 227—240. 1910. — Secchi, Osservazioni istologiche su di un caso di pemfigo vegetante. Bull. delle science med. di Bologna 1899, Anno LXX, Ser. VII. — Stanziale, R., Contribution à l'etude du Pemphigus végétans de Neumann. Ann. 1904. — Unna, P. G., Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Hirschwald, Berlin 1894. — Waelsch, L., Über einen Bakterienbefund bei Pemphigus vegetans, nebst Bemerkungen zur Differentialdiagnose zwischen Diphtherie und Pseudodiphtheriebacillen. Arch. f. Dermatol. **50**, 71—80. 1899. — Waelsch, L., Weitere Mitteilungen über einen Bakterienbefund bei Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. **52**. 1900. — Weidenfeld, St., Zur Histologie des Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. **67**, 404—434. 1903. — Wickham, L. und L. Hudelo, Un cas rare de dermatite herpétiforme de Duhring, variété pustuleuse de végétants. Ann. 1981. — v. Zumbusch, L., Über zwei Fälle von Pemphigus vegetans mit Entwicklung von Tumoren. Arch. f. Dermatol. **73**, 131—138. 1905.

Iwanow u. Tischnenko, Casus pro diagnosi:
Keratosis follicularis sclerotisans?

Verlag von Julius Springer in Berlin.



ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

**KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT**

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND, 2. HEFT

MIT 11 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 21. MÄRZ 1922)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

Preis M. 66.—

Das

„Archiv für Dermatologie und Syphilis"

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 100 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Amt Kurfürst. 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin

Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten:
- für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften;
- für Anzeigen- und Beilagenbeiträge; Berlin Nr. 118935 Julius Springer, Anzeigenabteilungen;
- für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer.

139. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 2. Heft.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses Seite IV!



Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut.

VIII. Biologische Deutungsversuche pathologischer Haut-Prozesse (Ekzem- und Zosterbläschen, ballonierende und retikulierende Degeneration, Entstehungsweise nicht parasitärer Hautexantheme).

Von

Walter Frieboes (Rostock).

(Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. November 1921).

Hautfunktionen und Hautreaktionen stehen zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Alles, was per-, intra- und subcutan einzuverleiben geht, wird hineingebracht; man konstatiert dann spezifische oder nichtspezifische Reaktionen und beleuchtet diese von allen Seiten.

Auch daß die Haut nicht nur für die Perspiratio insensibilis, die Schweiß- und Talgdrüsenabsonderung da ist, sondern für den Körper durch manch andere, für gewöhnlich nicht weiter in Erscheinung tretende Leistungen ein lebenswichtiges, bei manchen Krankheitszuständen öfters überhaupt wohl erst die Gesundung ermöglichendes Organ ist, hat sich endlich wieder durchgerungen. Und diese Erkenntnis hat den ausgezeichneten Beobachtungen unserer alten Praktiker wieder zu Recht und Ehren verholfen. Was in dieser Beziehung eine gute Hautpflege, Wasser, Luft und Sonne leisten können, erkennen wir ja täglich, seitdem jetzt allenthalben Schwimm-, Luft- und Sonnenbäder Allgemeingut geworden sind. — Gut, daß wir endlich wieder so weit sind, der Haut die Gleichberechtigung mit den Funktionen der übrigen Organe einzuräumen!

Um so beschämender ist es, daß wir zwar mit allerlei gelehrten und komplizierten Begriffen, Reaktionen und therapeutischen Maßnahmen arbeiten, daß uns aber die physiologischen Grundlagen für die Erkenntnis all dieses Geschehens an der Haut und ihrer physiologischen Wechselbeziehungen zu allen Teilen des übrigen Organismus so gut wie vollkommen fehlen.

Als ich seinerzeit meine eigenen Anschauungen über den Bau der Epidermis des Menschen entwickelte, mußte die Richtigkeit derselben einmal durch gleichwertige Befunde in der Tierreihe gesichert werden, und zweitens mußten sich daraus auch alle uns bekannten physiologischen Vorgänge hindernislos erklären und sich alle im Mikroskop sichtbaren pathologischen Prozesse ohne Schwierigkeiten ableiten lassen.



Die erste Anforderung glaube ich in meinen Beiträgen über die vergleichende Anatomie der Haut des Menschen und einiger Tiergattungen und über den Bau der menschlichen Haare erfüllt zu haben, zur zweiten will ich hier zunächst einiges Wenige beitragen.

Um ganz kurz zu orientieren, sei als gegeben vorausgesetzt, daß auf einer verfilzten Bindegewebszone [sog. ,,Basalmembran"[1])] die Basalzellreihe gelagert ist als fester Abschluß der Haut nach unten, daß sich von hier durch die ganze Höhe der Epidermis ein besonders imprägniertes kunstvoll verflochtenes mesenchymales Fasergerüst aufbaut, dessen dem Strat. granulosum et corneum entsprechende Faserlagen dicht aneinanderliegen und zwecks festen Abschlusses nach außen durch eine besondere Füllmasse (Protoplasma-Umwandlungsprodukte) miteinander fest verlötet sind. In diesem Fasersystem sind die Kerne des Rete Malpighi fixiert und alle Maschenräume sind mit Protoplasma ausgefüllt. Also im Rete Malpighi gibt es normalerweise keine Zellen mit Zellmembranen und keine intercellulären Saftspalten, sondern in der kontinuierlichen, lückenlosen Protoplasmaschicht können die Plasmaströme, von Retekernen und anderen biologischen Einrichtungen gelenkt und reguliert, ungehindert nach allen Seiten fließen.

Welche Arbeit biologisch damit erspart wird, ist ohne weiteres klar, und schon allein dieser Gesichtspunkt dürfte unbedingt für die neue Auffassung sprechen.

Ein paar Worte zur Wasserabgabe der Haut. Die Haut besitzt einen physiologischen Turgor; sie behält ihn auch, wenn — innerhalb gewisser, aber doch ziemlich weiter Grenzen — Wasser zur Verdunstung und tropfenförmigen Abgabe kommt, welch letztere doch vielleicht nicht allein durch die Schweißdrüsen, sondern durch die Gesamthautdecke abgegeben wird.

Welcher Vorgang ist biologisch einfacher als der, daß die Epidermis dem biologisch gewollten Zweck entsprechend Wasser aus dem subepithelialen Gefäßnetz bzw. Lymphnetz aufnimmt und dann dank seiner biochemischen und biophysikalischen Kräfte H_2O in unsichtbarer Gas- und vielleicht auch sichtbarer Tropfenform nach außen abgibt. Daß hierbei die Epithelfasern von hervorragender Bedeutung zu sein scheinen, werde ich im nächsten Beitrag dartun. Es gibt dabei sicher außer in der Cutis auch in der Epidermis biologische Regulierungsvorrichtungen für die verschiedensten Grade der ,,Wasser"abgabe; sie kann ja auch vollkommen gesperrt werden. Denn wir sehen ja nach profusen Schweißausbrüchen oder hochgradiger Wasserverarmung (z. B. Cholera), daß die Haut inklusive Epidermis ganz trocken, schlaff und leicht runzelig

[1]) Gegenüber der soeben erschienenen Arbeit von Dr. S. Born, Dermat. Zeitschr. **34**, 5/6, aus der Herxheimerschen Klinik, halte ich meine früher geäußerten Ansichten aufrecht; darüber in besonderer Abhandlung.



wird und daß sich dieser Zustand erst wieder bei genügender Wasserzufuhr ausgleicht.

Auch hier besteht also ein biologisch regulierter Flüssigkeitszustrom von der Cutis zur Hautoberfläche, unkompliziert durch Zellmembranen und nicht gebunden an biologisch sinnlose intercelluläre Saftkanäle.

Noch klarer wird uns das Ganze bei der biologischen Analyse von Krankheitsprozessen. Warum näßt eine die Cutis nicht lädierende Abschürfung oder eine, die unteren „Epidermiszellagen" in ihrer Kontinuität nicht alterierende, also intakt lassende Hautveränderung (z. B. Impetigo contagiosa) flächenhaft? Bestände in der Epidermis ein Kanalsystem von Saftspalten, so müßten wir bei stärkerer Lupenvergrößerung ein Maschenwerk von nässenden Linien sehen. Das ist aber nicht der Fall, sondern die seröse Flüssigkeit — ob sie biochemisch verändert ist oder nicht, tut hier nichts zur Sache (darüber in einem der nächsten Beiträge) — läuft einfach an allen Teilen gleichmäßig nach außen ab und wird in überstürzter Weise aus der Cutis immer wieder nachgeliefert, bis die Gerinnung des Sekretes dem bis zu einem gewissen Grade, evtl. auch ganz Einhalt tut.

Ein weiteres Kapitel, das meine Auffassung stützt, ist die Bildung gewisser Bläschen, vor allem beim Ekzem und Herpes zoster. Wir kommen dabei in Fragen hinein, die besonders von Lipschütz bei seinen Arbeiten über Chlamydozoen und Strongyloplasmen neuerdings angeschnitten worden sind, und haben uns ferner mit den von Unna eingeführten Begriffen der ballonierenden und retikulierenden Degeneration der Epidermiszellen auseinanderzusetzen. Gibt es in der Epidermis außer den Basalzellen keine Zellen, so können sie auch nicht ballonierend und retikulierend degenerieren. Und doch sehen wir hier beides so, wie es Unna klassisch schön und exakt beschreibt. Die Deutung ihrer Genese ist aber m. E. falsch.

Verweilen wir zunächst beim Zosterbläschen.

Die hierin auftretenden Ballons (vgl. Abb. 1) sehen zwar aus wie Zellen, sind kugelige, in sich geschlossene Gebilde mit einem oder vielen Kernen und verschieden reichlichem Protoplasma, aber sie verdanken ihren Ursprung nicht präformierten Zellen des Rete Malpighi, sondern sie entstehen erst infolge des durch irgendwelche Noxen bedingten Aufhörens der biologischen Kontinuität des Epidermisprotoplasten. Wie es schon im Beitrag II[1]) für die Entstehung der Zellen des Stachelzellkrebses angedeutet worden ist, trennt sich auch hier (durch Zerklüftung) aus der Gesamtmasse des Protoplasten eine gewisse Menge Protoplasma kugelförmig um einen Rete-Malpighikern ab, ist dann, durch eine Plasmahaut bzw. Zellmembran abgegrenzt, ein selbständiges Gebilde geworden und stellt nun das dar, was wir schlechthin eine Zelle nennen.

[1]) Dermatol. Zeitschr. **31**, 1920, Heft 2, S. 57.



Aber das ist nicht geschehen, um wie beim Krebs ein eigenes artfremdes und damit für den Körper vernichtendes Dasein zu führen, sondern entweder handelt es sich dabei um Abwehrmaßnahmen gegen den Schädling, um eine letzte Anstrengung, den Feind zu vernichten, oder — und das scheint nach allem das allein Richtige zu sein — die ganzen Bildungen kommen lediglich infolge der durch irgendwelche Noxen bedingten physikalisch-chemischen Zustandsänderung des Protoplasten mit seinen Kernen zustande und können durch Wasserauf-

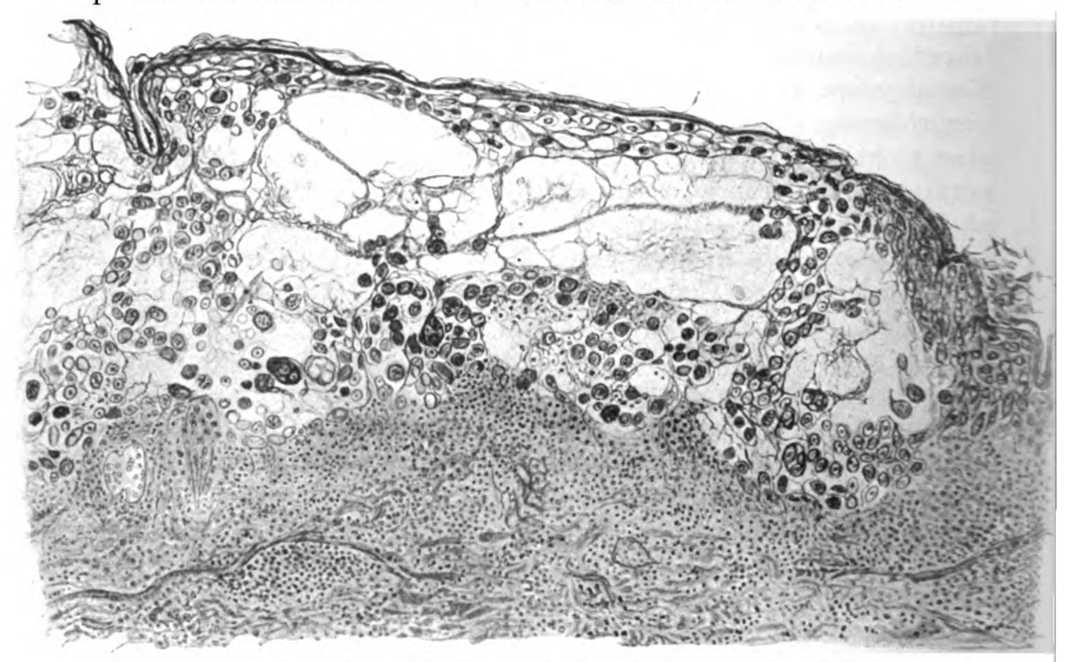


Abb. 1. Teil eines Herpes-zoster-Bläschens. Ballonierende Degeneration. Epithelfasersystem fast vollständig aufgelöst. Schwere Schädigung des cutanen Gewebes. Winkel Ok. 4, Obj. 14 mm. Vergr. 120fach.

nahme ballonartig gebläht werden. Die Kerne teilen und teilen sich zwar, soweit sie noch lebensfähig sind, da sie, der physiologischen Fessel entledigt, wie selbständig gewordene Geschwulstzellen Proliferationstendenz gewinnen, aber sie haben genau wie das sie umgebende Protoplasma den Todesstoß erhalten. Zu einer regelrechten Mitosenbildung kommt es nicht, sondern es kann Kernhyperplasie und amitotische Kernteilung einsetzen, bis dann schließlich ein Stillstand in diesem Todeszucken, in der biologisch unzweckmäßigen, widersinnigen Tochterkernproduktion eintritt; das Protoplasma der Ballons und die Kerne zerfallen, verflüssigen sich und werden mit den übrigen krankhaften Produkten eliminiert. Ob aber nicht sehr viele Ballons lediglich durch Protoplasmaabschluß um mehrere präformierte Kerne entstehen? Ich glaube es sicher.

So ist der Werdegang dieser Ballons, der ballonierenden Degeneration; es handelt sich dabei nicht um umgewandelte präformierte Zellen. Das dürfte auch für das Basal-„Zell“-Syncytium gelten.

Diese Ballons sind, wie Unna richtig angibt, stachelfrei. Aber sie haben diese Stachelung, wie Unna annimmt und nach den bisherigen Anschauungen annehmen mußte, nicht verloren, da sie ja erst als pseudocelluläre Gebilde infolge krankhafter Veränderungen des Protoplasten entstanden sind und die „Stachelung“ in Form des Epithelfasersystems ja etwas Selbständiges ist, nichts mit zellulären Elementen zu tun hat. Daß es bei diesem Degenerationsprozeß, der zur Entstehung der Ballons führt, nicht mehr da ist, hat seine Ursache in einer außerordentlich raschen Auflösung desselben durch bestimmte biochemische Vorgänge.

Noch rascher nämlich als die Umwandlung des Rete-Malpighiprotoplasten mit seinen Kernen zu Ballons an der Stelle der Schädigung geschieht, kommt es auf Grund uns noch unbekannter Ursachen (wohl vermittels fermentativer oder autolytischer Prozesse) zu einer gleichzeitig an sehr vielen Stellen einsetzenden und rapide um sich greifenden Einschmelzung des Epithelfasersystems. In kürzester Zeit kommunizieren diese Verflüssigungsherde miteinander und die in immer stärkerem Maße sich ansammelnde Flüssigkeit reißt schließlich auch noch die letzten, als feine Septen im mikroskopischen Bild erscheinenden, von der Blasendecke bis zum Blasengrund ziehenden, vielkammerige Blasen vortäuschenden Epithelfaserstränge ein, bis schließlich nur noch ein von serofibrinöser Flüssigkeit, Ballons, Kern- und Protoplasmabröckeln usw. erfülltes Bläschen vorhanden ist. —

Dieser Werdegang und das daraus resultierende mikroskopische Bild stehen in scharfem Gegensatze zu den Bläschen des Ekzems.

Diesen überstürzten Einschmelzungsprozeß, dieses Netzigwerden des Epithels bei Entstehung solcher Bläschen vom Typus des Herpes zoster hat Unna als retikulierende Degeneration bezeichnet. Auf S. 156 seiner Histopathologie der Hautkrankheiten hat er ihre Symptome gegenüber der ballonierenden Degeneration festgelegt. Er sagt dort unter Nr. 4: „Die Außenschicht des Protoplasmas (sc. der Epithelzellen) mit den daran haftenden Stacheln verfällt nicht der Colliquation wie die innere Zellsubstanz“ und unter Nr. 8: „Die Epithelien halten mit ihren Verbindungsbrücken lange zusammen, ihre Verbindung reißt nie an allen Seiten auf einmal, sondern nur stellenweise nach hochgradiger Verdünnung der Wandschicht“.

Während dieses „Netzigwerden“ bei der akuten, zur Bläschenbildung vom Aufbau des Zoster führenden Umwandlung des Epithels nur ein akzidentelles, vor allem äußerst passageres Symptom ist und lediglich das Residuum eines hochgradig akuten Einschmelzungsprozesses darstellt, so daß man hier eigentlich gar nicht von einem Netzigwerden

sprechen kann, da es sich von Anfang an um eine mehr oder minder zusammenhanglose Zerfetzung des Epithelfasersystems handelt (siehe unten), findet man das, was man im eigentlichen Sinne allein als retikulierende Degeneration bezeichnen kann, in schönster und in allen Stufen ihres Werdeganges verfolgbarer Form bei mehr subakuten bis chronischen Prozessen, die — wieder aus uns noch unbekannten Gründen — das Epithelfasersystem zunächst nur wenig und sehr langsam schädigen bzw. zerstören, dagegen das in seinen Maschen befindliche Protoplasma mit seinen Kernen rascher vernichten. Es kommt bei diesen Prozessen nicht zur Bildung von Ballons, sondern mehr unmerk-

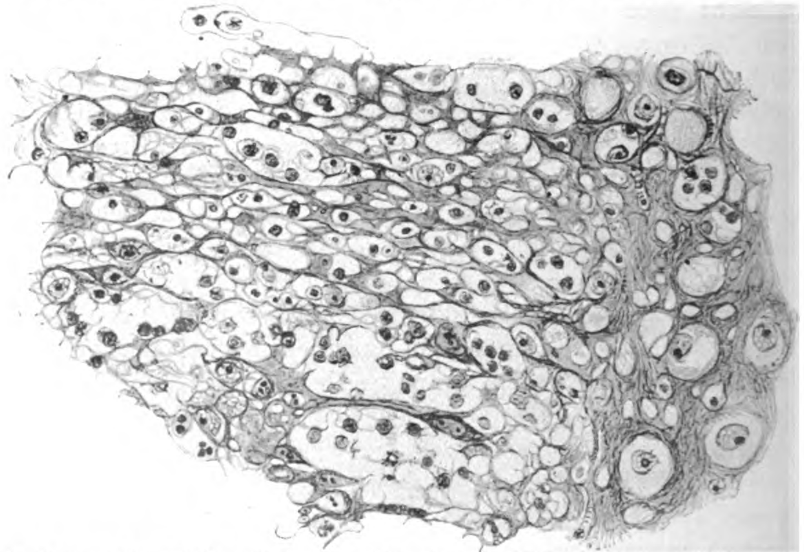


Abb. 2. Sogenannte retikulierende Degeneration. Aus einer Rupia syphilitica. Rechts beginnend nach links immer stärkerer Zerfall des Epithelprotoplasten mit Kernen und des Epithelfasersystems. Ok. 2, Obj. 3 mm. Vergr. ca. 350fach.

lich geht eine allgemeine Verflüssigung und Ausschwemmung des Protoplasten vor sich, meist unter gleichzeitiger Einwanderung von mononucleären, vor allem aber polynucleären Leukocyten, so daß wir dann, je nach dem Vorgeschrittensein des Prozesses ein mehr oder minder gut erhaltenes Maschenwerk (Trajektoriensystem) von Epithelfaserbalken sehen (siehe Abb. 2). Schrittweise läßt sich auch hier der Einschmelzungsprozeß an den Epithelfasern verfolgen, und zwar werden zunächst, wie auch Unna angegeben, die Epithelfasern aufgelöst, die am feinsten sind (das sind die im Innern der Polyeder verspannten), während sie da, wo sie durch Verflechtung und Torsion zu derberen Stricken verflochten sind (Kanten der Polyeder usw.) am längsten bestehen bleiben. So kann man also gerade an diesen pathologischen Prozessen den Epithelfasergerüstaufbau aus Haupt- und Nebentrajektorien besonders gut studieren.

Geht der Auflösungsprozeß weiter, so ergibt sich mikroskopisch das Bild der Abb. 3, auf dem sich das anfänglich noch zusammenhängende System der Haupttrajektorien größtenteils zerfetzt und aufgelöst zeigt. So entsteht schließlich ebenfalls ein größerer epithelialer Verflüssigungsbezirk, der, bleibt die Hornschicht intakt, zu einem „Bläschen" werden kann.

Daß auch bei diesen Prozessen eine lebhafte Ausschwemmung stattfindet, die z. B. gegenüber dem Herpes-zoster-Bläschen unendlich viel länger dauert, geht ja daraus hervor, daß aus solchem Bezirk, bei dem das Reticulum stehen geblieben und die Hornschicht zerstört ist (z. B. Rupia syphilitica cf. Abb. 2) oft viele Wochen kontinuierlich seröses Sekret nach der Hautoberfläche abläuft, während ja beim Herpes zoster die Bläschen eintrocknen, fest haften bleiben und schließlich als einfache Krusten abgestoßen werden.

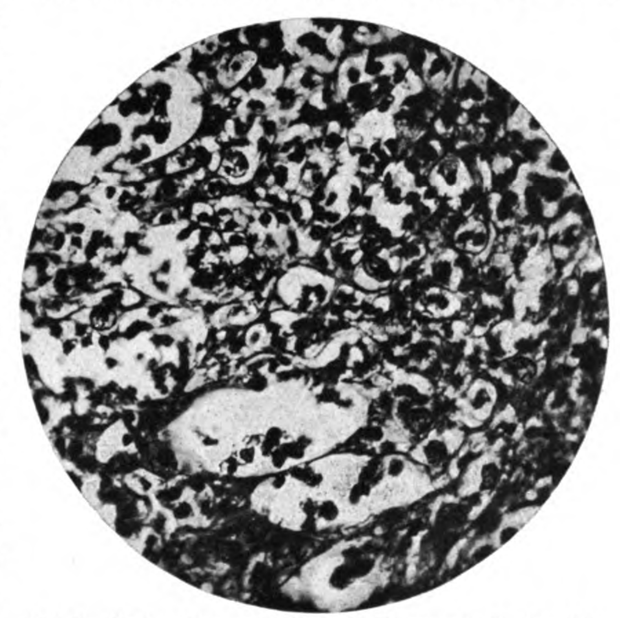


Abb. 3. Hochgradige „retikulierende Degeneration". Aus demselben Schnitt einer Rupia syphilitica wie Abb. 2. Massenhafte Einwanderung von mono- und polynucleären Zellen. Mikrophot.

Wir erkennen also, daß, wie es Unna auch hervorgehoben hat, retikulierende und ballonierende Degeneration zwei histologisch und biologisch streng voneinander zu trennende Begriffe sind, nur daß der Name retikulierende Degeneration bei der Epidermis im bisherigen Sinne falsch ist, da bei der sog. retikulierenden Degeneration nicht das Protoplasma der Epidermiszellen mit Bildung von weitmaschigen Netzen degeneriert (siehe dazu unten), sondern durch das Zugrundegehen des Epithelprotoplasten mit seinen Kernen tritt zunächst das bei den üblichen, unspezifischen Färbungen kaum sichtbare Maschenwerk des Epithelfasersystems deutlich in Erscheinung. Und während es bei Prozessen wie beim Zoster unmittelbar der weitgehendsten Auflösung verfällt, kommt es bei andersgearteten und weniger intensiven Krankheitszuständen erst allmählich zu stärkeren Degenerationserscheinungen.

Dieses plötzliche Sichtbarwerden mit unspezifischen Färbungen, das auf einer biochemischen Zustandsänderung der Epithelfasern infolge

des Krankheitsprozesses beruht, mußte natürlich bei der bisherigen Auffassung des cellulären Aufbaues des Rete Malpighi zu der Anschauung einer retikulierenden Degeneration der Epithelzellen führen. Es ergibt sich aber aus dem obigen, daß diese Anschauung unhaltbar ist, und jeder kann sich an geeigneten, mit der Unnaschen Epithelfaserfärbung gefärbten Präparaten und beim Vergleich dieser mit gleichen, aber unspezifisch gefärbten Schnitten von der Richtigkeit des oben Gesagten überzeugen. Neben diesen Veränderungen im Epithelfasersystem bildet sich aber bei der Zustandsänderung des Epithelprotoplasten an vielen Stellen eine Vakuolisierung aus, so daß auch der Protoplast an manchen Stellen in gewissem Sinne als ein von „Vakuolen", plastisch gesehen mit Verflüssigungsmasse erfüllten Gängen durchsetztes Maschenwerk erscheint. Beide Prozesse sind aber leicht zu unterscheiden, auch wenn sie geschwisterlich nebeneinander vorkommen. Für diese Veränderung mag der Ausdruck Vakuolisierung beibehalten werden.

Wir sehen also, daß durch Einschmelzungsprozesse bestimmter Art ballonierende Degeneration und sog. „retikulierende Degeneration" entstehen, bei welch letzterer, wollen wir wirklich auch die ganz akuten Prozesse raschesten Zerfalles des Epithelfasersystems beim Zoster und bei zosterähnlichen Blasen, unter den Begriff der „retikulierenden Degeneration" rechnen, wir zwei verschiedene Formen zu unterscheiden hätten. Eine Form, bei der das Epithelfasersystem schneller als der Epithelprotoplast zugrunde geht, so daß dann Ballons in größerer Menge entstehen können, und eine zweite Form, bei der das Epithelfasersystem zunächst weitgehend erhalten bleibt, dagegen der Epithelprotoplast der Auflösung verfällt.

Daß natürlich je nach Entstehungsart, Weiterentwicklung und Abklingen, Übergehen des akuten Zustandes in den subakuten bis chronischen und umgekehrt die ganze Skala der Bilder nebeneinander entstehen kann, ist ohne weiteres klar, und wir sehen das ja auch häufig genug. —

Nun möchte ich hier außer dem oben erwähnten Zosterbläschen noch einen Typus der Epithelveränderung besprechen, das Ekzembläschen, das ja vom Zosterbläschen so verschieden ist.

Die Verschiedenheit der Bläschen im histologischen Bild läßt sich, physikalisch-chemisch gesehen, ohne weiteres erklären, und auch das, was wir mit dem besonderen Namen Altération cavitaire bezeichnen, ist nichts anderes als eine physikalisch-chemische Zustandsänderung besonderer und zwar gleicher Art. Ich verweise hier auf Abb. 1 und 4, nach Unnas Stachelzellmethode gefärbt. Abb. 4: die Bläschen des akuten Ekzems, Abb. 1: ein Teil eines Herpes-zoster-Bläschens. In Abb. 1 der Ausdruck der schlagartigen Vernichtung des Epithels, in



Abb. 4 die ruhigere, gesetzmäßige Entwicklung. Beim Herpes zoster schwerste Ernährungsstörung bis zur Gewebsnekrose und daher rascheste Einschmelzung und Verflüssigung des ganzen Epithelbezirks, beim ekzematösen Prozeß trotz aller Akuität das Nebeneinander des Werdens, das uns in einem Schritt alle Stufen der Entwicklung verfolgen läßt.

Beim Ekzem kommt es an einer Anzahl von kleinen, oft nur mikroskopisch nachweisbaren Stellen zur Aufhellung, d. h. Verflüssigung eines kleinen Bezirks (Altération cavitaire), ein, zwei Kerne werden dabei aufgelöst, das Epithelfasersystem reißt an dieser Stelle anscheinend auch ein. Aber nun sehen wir etwas ganz anderes wie bei dem foudroyanten Prozeß des Herpes zoster.

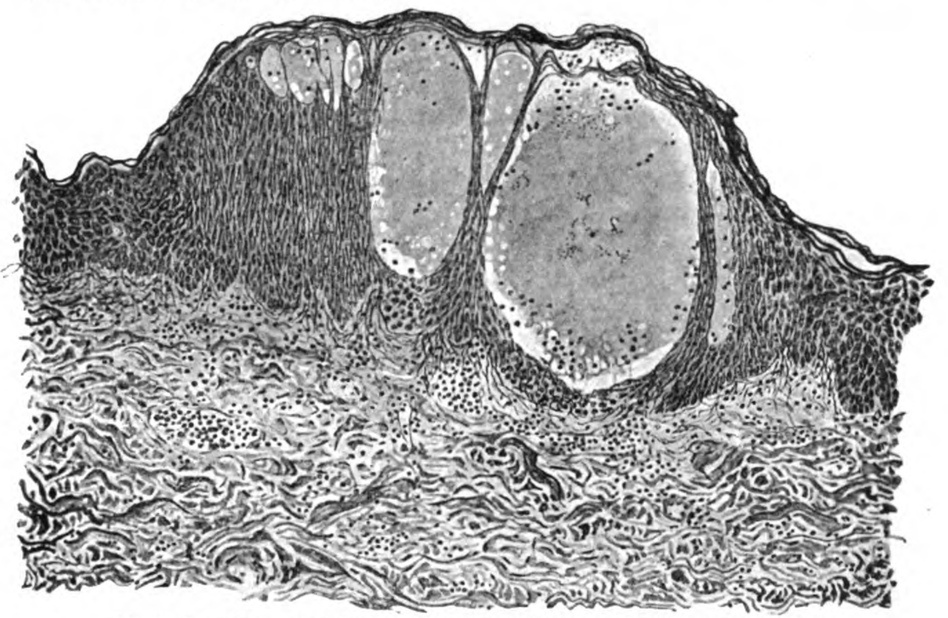


Abb. 4. Bläschen eines akuten vesiculösen Ekzems. Erklärung siehe im Text. Winkel Ok. 1, Obj. 14 mm. Vergr. ca. 62fach.

Ohne daß die Nachbarschaft des Rete Malpighi außer ödematöser Durchtränkung und mäßiger Verbreiterung irgendwie nennenswerte Veränderungen aufweist, kommt es zur stetigen Vergrößerung der kleinen aufgehellten (verflüssigten) Bezirke. Anfangs halten sich beide Prozesse anscheinend das Gleichgewicht; aber wohl schon sehr bald überflügelt die Intensität der Vergrößerung der Flüssigkeitsansammlungsbezirke die aktive, mitosenreiche, kompensatorische Volumzunahme (Verbreiterung) des Epithels. Infolgedessen wird das Epithelfasersystem mehr und mehr gedehnt, am Rande der hellen Bezirke zusammengepreßt, bis dies komprimierte Epithelfasergeflecht, um einen Vergleich zu brauchen, die hellen Bezirke umfaßt wie das Maschenwerk von Stricken einen Luftballon.

Immer mehr Flüssigkeit dringt in den hellen Bezirk von allen Seiten ein, das bisher im Niveau des Epithels gelegene Bläschen drängt immer mehr gegen die Hornschicht an, preßt diese Faserlagen immer stärker zusammen, und da hier der geringste Widerstand ist, wölbt der Flüssigkeitsdruck sie nach außen vor. Für uns ist dann das sichtbare Bläschen entstanden.

Wie ist denn diese merkwürdige Differenz gegenüber dem Zosterbläschen usw. biologisch und physikalisch-chemisch zu verstehen?

Die Ekzembläschen, die teils dicht unter der Hornschicht beginnen und sich dann allmählich stärker nach den tieferen Rete-Malpighischichten ausbreiten, oder von vornherein in den tieferen Schichten des Rete Malpighi ihren Ursprung haben, sind natürlich verschieden aufgefaßt worden. Sie stellen auch gegenüber anderen Bläschen und Blasen, so gegenüber denen des Pemphigus, der Epidermolysis bullosa hereditaria usw. einen ganz anderen Typus dar. — Noch Jesionek faßt sie (cit. nach Biologie der Haut, Leipzig, F. C. W. Vogel 1916, S. 241) mit Unna „als erweiterte, darmähnlich geblähte, rosenkranzartig ausgebuchtete Intercellularräume" auf. „Von gröberen Schädigungen oder von Nekrose der Epidermiszellen ist in ekzematöser Haut nichts zu sehen; höchstens daß man da und dort auf die Erscheinung der Altération cavitaire Leloirs, auf ein perinucleäres Ödem mit Erweiterung der Kernhöhle stößt; das Zustandekommen der spezifischen Bläschen des Ekzems beruht nicht auf einer Zerstörung der Epidermiszellen. Unna führt die Bläschenbildung auf ein intercelluläres, gegen die Hornschicht hin zunehmendes interstitielles Ödem der Hornschicht zurück . . ."[1])

[1]) Auch den Ausführungen Jesioneks über die Bläschen- und Blasenbildung im allgemeinen möchte ich entgegentreten. Er führt S. 224 l. c. folgendes aus: „Infolge entzündlicher Exsudation kann es zur Bildung von Bläschen und Blasen kommen. Es sind das kleinere oder größere Epidermisabhebungen, welche mit Flüssigkeit bezw. mit Serum erfüllt sind. Die unter großem Druck aus dem Bindegewebe in die Epidermis einströmende Exsudatflüssigkeit bewegt sich, wie gesagt, in den Intercellularräumen von unten nach oben, dabei kommt es unter Verdrängung und Komprimierung der nachgiebigen Zellen zu Erweiterung der Intercellularräume. Der einzige Widerstand, welcher sich der in dem erweiterten Saftkanalsystem der Epidermis dahinströmenden Flüssigkeit entgegenstellt, ist in der Verhornungszone gelegen, dort wo zwischen den von oben nach unten komprimierten und horizontal zur Richtung der Intercellularräume gestellten Zellen des Stratum granulosum die Intercellularräume sich immer mehr verschmälern und unterhalb des Stratum corneum ihr Ende finden. Hier, an der nur wenig nachgiebigen Hornschicht, staut sich die andrängende Flüssigkeit, sie verleiht den schmalen Intercellularräumen hierselbst ampullenartige Ausbuchtungen und drängt das Stratum corneum von seiner Unterlage ab. Zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum ist die Stelle gelegen, an welcher es im Anschluß an eine stürmische Exsudation am häufigsten zu Bläschenbildung kommt. Der Ansturm und der Druck der extravasierten Flüssigkeit kann so heftig sein, daß auch die den letzten Widerstand leistende

Ich möchte hiergegen folgendes behaupten: Wenn die Bläschenbildung beim ekzematösen Prozeß auf einem intercellulärem Ödem beruhte, so müßten aus selbstverständlichen mechanischen Gründen die der Hauptflüssigkeitsansammlung, dem „Bläschen", benachbarten Intercellularspalten (Saftspalten) maximal erweitert sein und sich nach allen Seiten trichterförmig verjüngen. Die Zellen müßten weit auseinandergedrängt sein und die Intercellularbrücken müßten entweder zu langen Fäden auseinandergezogen oder zerrissen sein, so daß aus einfachen mechanischen Gründen nie und nimmer das Bild entstehen könnte, welches wir bei den Ekzembläschen sehen. Vom Ort des Hauptdruckes müßte gleichmäßig nach allen Seiten die Flüssigkeit in die Intercellularspalten (Saftkanäle) gepreßt werden, und das ergäbe ein Trümmerfeld, ein vollständiges Zerreißen des ganzen Epithelzellverbandes bis weit nach allen Seiten hin, niemals die außerordentliche, auch von Unna hervorgehobene Reaktionslosigkeit des, die Ekzembläschen umgebenden Rete Malpighigewebes und die scharfe Umgrenzung der Bläschen mit fest komprimierten Epithelfaserlagen rings um das Bläschen.

Auch wenn wir die Saftspalten als abgetan betrachten, und Zellen im Rete Malpighi als nicht vorhanden annehmen, kann bei einfacher auf Ödem beruhender Flüssigkeitsansammlung niemals das Bild des Ekzembläschens entstehen. Denn auch dann müßte sich am Ort größter Flüssigkeitsansammlung das Epithelfasersystem zentral zerfetzt und nach allen Seiten hin, nach der weiteren Peripherie zu abnehmend, auseinandergedrängt mit wirr durcheinander gehendem Faserverlauf

Hornschicht durchrissen wird und die Flüssigkeit sich an die freie Oberfläche der Haut entleert."

Wie man sich sehr leicht überzeugen kann, entstehen die Bläschen und Blasen bei Pemphigus vulgar., Erythema exsudativum, Urticaria usw. dadurch, daß von der Cutis her (meist an der Stelle, wo die stärkste Cutisschädigung statthatte und ebendort die Epidermis stark in Mitleidenschaft gezogen worden ist) die zuströmende seröse Flüssigkeit alle oder doch wenigstens die meisten Lagen der Epidermiszellen aus dem Verbande des Rete Malpighi losreißt, also einen spaltförmigen Defekt schafft und nun den losgesprengten Epidermisteil vor sich herdrückt und unter weiterem seitlichen Einreißen des Rete Malpighi eine größere circumscripte Ansammlung seröser Flüssigkeit bildet. Es handelt sich hier also im wesentlichen um einen einfachen mechanischen Prozeß. Durch nun einsetzenden Zerfall des Rete und der Basalzellschicht kommt es dann auch hier zur Bildung von Ballons usw.

Da, wo die Epidermis noch vollkommen intakt ist, kommt es bei plötzlichem überstarken Flüssigkeitszustrom bei gelockerter Verbindung zwischen Epidermis und Cutis zur Trennung zwischen beiden, wie wir das ja auch so oft sehen, so daß also dann die ganze Epidermis die Blasendecke bildet. Auch hier finden wir je nach der Art und der Intensität des Prozesses ganz extreme gegensätzliche Bilder sowie alle Übergangsstadien zwischen ihnen. Jedenfalls aber nichts von einem sackartig erweiterten intercellulären Kanalsystem.



im Schnitt darbieten, wie wir es ja auch bei nicht zu Bläschenbildung führender, stärkerer intraepithelialer Flüssigkeitsvermehrung z. B. bei spitzen Condylomen gelegentlich sehen. (cf. Abb. 8 des III. Beitrages. Dermatol. Zeitschr. 32, Heft 1. 1921.)

Die Entstehungsweise ist vielmehr so:

An irgend einer Stelle des Epithelprotoplasten (inklusive Kern) setzt eine Schädigung ein, es kommt zur osmotischen Hypertonie dieser Stelle. Dieser mit einer für uns unsichtbaren Plasmahaut (semipermeablen Membran) gegen seine Umgebung abgegrenzte Herd nimmt, wie wir aus der physikalischen Chemie wissen, unter gleichzeitiger weiterer Verflüssigung und dadurch bedingter Zunahme der gelösten Teile mehr und mehr Wasser auf und es kommt zur starken Vermehrung des osmotischen Druckes, zu ständiger Vergrößerung des im Epithel gelegenen Flüssigkeitssackes und infolgedessen zu immer stärkeren Verdrängungserscheinungen auf die Nachbarschaft. Man kann an der Abb. 4 all diese Verhältnisse ganz besonders schön erkennen. Grobplastisch können wir uns das so vorstellen, als wenn in ein dichtes, nach allen Seiten gehendes Flechtwerk ein ganz kleiner Gummiball eingebettet wäre und nun mit Wasser oder Luft aufgeblasen würde. Dann hätten wir genau dieselben Erscheinungen der Verdrängung, der Geflechtfaserkompression, evtl. Dehnungserscheinungen an den Geflechtfasern bis zur Zerreißung (siehe unten).

Liegen die größeren Bezirke der Flüssigkeitsansammlung (also die eigentlichen Bläschen) nahe beieinander, so nähern sich bei ihrer Volumzunahme ihre Oberflächen immer mehr und das zwischen ihnen gelegene Epithelgewebe wird immer stärker komprimiert. Dadurch entstehen dann nur noch dünne Scheidewände, die, findet die Flüssigkeit rechtzeitig nach außen Abfluß oder kommt der Prozeß zum Stillstand und zur Rückbildung, als wirklich geschlossene Scheidewände erhalten bleiben. Wird dagegen die Kompression immer stärker, so wird auch hier schließlich der Moment kommen, wo entweder die dünne Scheidewand der Dehnung nicht mehr standhalten kann, einreißt und zwei Verflüssigungsbezirke miteinander kommunizieren, oder infolge der Kompression kommt es, wie für die Stellen am Bläschengrunde beschrieben (siehe unten), zur Ernährungsstörung, zum Zerfall des Fasersystems und des Protoplasten unter Bildung von Ballons usw. Aber im allgemeinen sind beide Ausgänge doch nicht häufig, wenn die Intensität des Prozesses nicht zu stark ist.

Wo allerdings die Primärläsionen (Altération cavitaire) sehr dicht stehen (cf. Abb. 4 links oben), treten schon anfangs solche Fusionen ein. Aber dann entwickelt sich aus diesen kleinen zusammengeflossenen Herden nur ein, nach der Umgebung zu fest abgegrenzter Flüssigkeitsbezirk, d. h. ein einfaches Bläschen, während die Konfluenz größerer,



voll ausgebildeter Einzelbläschen zu einer „Unterminierung" größerer Epithelstrecken führt, wie wir das ja so schön bei unmittelbar aneinander stehenden Ekzembläschen erkennen können.

Die Scheidewände sind dabei zunächst bis auf das „Loch" noch gut erhalten und erst bei weiterer sehr starker Flüssigkeitsvermehrung kommt es zu weiterem Einreißen der Zwischenwand, oder die massenhaft einwandernden polynucleären Leukocyten führen zur fermentativen Einschmelzung des umgebenden Epithelgewebes.

So hat z. B. am Grunde des größten Bläschens (Abb. 4) der zu stark gewordene Druck zur Vernichtung der wenigen noch vorhandenen „Epithelzellagen" geführt. Man erkennt hier deutlich eine Zerklüftung dieses Bezirkes, ein Zerreißen und beginnendes Einschmelzen der Epithelfasern und den Beginn einer typischen ballonierenden Degeneration.

Bei zunehmendem Innendruck im Verflüssigungsbezirk und der dadurch bedingten Drucksteigerung gegen die, die Seiten des „Bläschens" umfassenden gedehnten Epithelfasern kommt es, wie schon vorhin erwähnt, zu einem Auffasern von Epithelfaserstückchen, und die dadurch aus ihrer Höhle befreiten Kerne mit umgebendem Protoplasma gehen entweder an Ort und Stelle zugrunde oder sie werden aus uns noch unbekannten Gründen mit dem sie umgebenden Protoplasma in den Verflüssigungsbezirk evakuiert und lösen sich allmählich dort auf, genau wie die durch das Epithel hindurchwandernden Leukocyten ihren Weg in das Innere der Bläschen finden und schließlich auch zerfallen.

Diese Auflockerung und Zerklüftung kommt besonders leicht da zustande, wo sich reichlich Wanderzellen befinden. Da die Leukocyten besonders zahlreich am Grunde der Bläschen ins Epithel einwandern, kommt es daher vornehmlich dort zu solcher Auflockerung, Zerklüftung, ballonierenden Degeneration.

Die Umgebung solcher Ekzembläschens kann bis auf die hyperämische Zone und das manifeste Ödem (nicht kommunizierend mit dem „Bläschen"), was uns ja klinisch als entzündlich gerötetes Ekzemknötchen entgegentritt, im wesentlichen intakt sein. Platzt das Bläschen und ist damit das schädigende Agens eliminiert, so sinkt das Knötchen in sich zusammen, entzündliche Hyperämie und Ödem schwinden und die Haut kehrt zum normalen Zustand zurück.

Der biologische Vorgang ist hier also im Wesen derselbe, wie ihn Schade so instruktiv[1]) bei seiner Besprechung der Entzündung abgebildet und erläutert hat.

Ganz anders dagegen beim Bläschen des Herpes zoster. Hier ist das Gewebe auf weite Strecken vernichtet, eine scharfe Ab-

[1]) Schade, Physikal. Chemie der inneren Medizin. Dresden 1921.



grenzung durch semipermeable Membran kann nicht mehr zustande kommen, die Umgrenzung des dem Untergang verfallenen Bezirks ist daher unscharf[1]), an allen Seiten sieht das begrenzende Epithel- und Cutisgewebe zerrissen und zerfetzt aus, es zerfällt in Trümmer, alle Reaktionsmöglichkeiten des Nachbargewebes scheinen zunächst vernichtet. Erst sekundär wird dem Zerfallsprozeß dadurch Einhalt getan, daß sich ein Massenaufgebot von polynucleären Leukocyten in Form eines Schutzwalles bildet, dann die Demarkation und schließlich die Heilung, meist mit Narbe erfolgt.

Der histologische Befund bei diesen Prozessen, gedeutet nach der neuen Auffassung des Epidermisaufbaues, ist also das eindeutige Spiegelbild der biologischen Vorgänge, d. h. der Kurve des physikalisch-chemischen Geschehens.

So scharf diese beiden Typen gewöhnlich gegeneinander abgegrenzt sind, so kommt es natürlich auch hier in manchen Fällen, wo zunächst die das akute Ekzem charakterisierenden Bläschen auftreten, dann aber in exorbitant starker und rascher Weise entzündlich-exsudative, Epithel und cutanes Gewebe schwer schädigende Prozesse hinzukommen, zu einem Mischbild zwischen Ekzembläschen und einer Dermatitis mit zosterähnlich gebauten Bläschen, so daß wir dann histologisch alles durcheinander finden.

Während sich bei der reinen Form des akuten Ekzems aus den Bläschen auch bei Konfluenz niemals größere Abhebungen nach Art des Pemphigus usw. bilden, kommt es bei den Mischformen wie bei den Fällen schwerer Dermatitis vesiculosa mit Bläschen vom Zostertyp innerhalb des mit Bläschen dicht besetzten Areals zur Entstehung größerer, 10, 20 und mehr solcher Bläschen umfassenden Blasen, die u. U. als Zeichen ihrer Entstehung aus hochgradig intensiver und tief in die Cutis hineingreifender Entzündung und Vernichtung den ganzen Follikelapparat (inklussive Haaren) aus der Cutis herausgerissen und mit in die Höhe gehoben haben.

Nach allem, was ich gesehen habe, kann ich mich der Ansicht von Lipschütz über Chlamydozoen und Strongyloplasmen nicht bekehren. Ich glaube, es ist ihm nicht gelungen, überzeugend darzutun, 1) daß diese Gebilde beim Herpes zoster usw. wirklich Parasiten sind, 2) daß das Auftreten von Ballons mit den von ihm beschriebenen „Einschlüssen“ nach Einimpfen von Zoster- und He pesbläschen-Inhalt in die Cornea ein Beweis für die parasitäre Natur des Zoster, des Herpes genitalis, des Herpes simplex ist. (Anm. bei der Korrektur: Da inzwischen seine ausführliche Arbeit über dieses Thema im Arch. f.

[1]) Die einem Infarkt gleichenden keilförmigen Nekrosen schalten hier aus. Sie entstehen erst sekundär, nachdem das eigentliche Zosterbläschen schon gebildet ist.



Derm. **136**, 3 erschienen ist und eigene Versuche noch nicht abgeschlossen sind, verweise ich auf eine spätere diesbezügliche Publikation.)

Ferner möchte ich den Bezeichnungen **unilokulär** und **multilokulär** entgegentreten. Was wir z. B. bei einem Variolabläschen sehen, ist keine vielkammerige, also aus vielen Kammern zusammengesetzte Blase. Ein Krankheitsbezirk liegt vor und innerhalb dieses Bezirkes sehen wir die verschiedenen Stadien ein und desselben Einschmelzungs-, Verflüssigungs- oder Vernichtungsprozesses kaleidoskopartig nebeneinander. Die sog. Kammerwände, die im Schnitt scheinbar noch intakt sind, und scheinbar geschlossene Bläschenkammern abtrennen, sind ein, von einem verschieden weiten, mit Flüssigkeit angefüllten Gangsystem durchzogenes Schwammgerüst aus gedehntem, fast immer schon erkrankten Epidermisgewebe. Wir haben bei solchen Bläschen dasselbe Bild vor uns, als wenn wir durch einen galleртegefüllten Schwamm einen senkrechten Schnitt legen, nur daß das „multilokuläre" Bläschen ein viel unregelmäßigeres Relief hat. So lange in dem Krankheitsbild isoliert eine größere Anzahl kleiner, weit voneinander liegender Einschmelzungsherde vorhanden sind, kann man von keinem Bläschen als Sammelbegriff für den ganzen Krankheitsherd reden. Und ist es erst ein Bläschen, so hat das Wort multilokulär keinen Sinn mehr. Daß sich ein solches Bläschen auf Einstich nicht ganz entleert, hat seine Ursache in dem Kanalsystem. Außerdem ist die die Hohlräume füllende Flüssigkeit um so zäher, je stärker entzündlich verändert das Bläschen, d. h. insonderheit das sie seitlich und am Grunde umgebende Gewebe ist. —

Im Anschluß an die obigen Erörterungen drängt sich ganz von selbst die weitere Frage auf, wie denn eigentlich die Mehrzahl der Hautausschläge zustande kommt. Diese Frage leitet unmittelbar zu der weiteren Frage über, wie die meisten unserer Hautheilmittel wirken, was die Haut mit ihnen macht, ob sie in der Epidermis und Cutis unverändert wirken oder umgewandelt werden, ob sie erst in den Körper gelangen, dort zweckentsprechend umgeändert und dann in solcher modifizierten Form an Cutis und Epithel wieder abgegeben werden usw.

Trotz aller breiten Erörterungen über Reduktion, Oxydation, Keratoplastik usw. stehen wir vorläufig noch hilflos in einem großen Sumpf, aus dem wir hoffentlich bald einmal herauskommen. Eines hat ja wenigstens der Krieg in dieser Hinsicht bewiesen, daß man in den allermeisten Fällen bei den verschiedensten Hautaffektionen mit ganz wenigen Mitteln in derselben Zeit und mit demselben guten Erfolge zum Ziel kommt, wie mit den längsten und kompliziertesten Rezepten. Wir befinden uns hier — trotz allem — vor einem fast unbekannten Gebiet.



Der Streit über die Differenzen eines akuten follikulären vesiculösen Ekzems und einer klinisch und histologisch genau so aussehenden Dermatitis vesiculosa acuta follicularis arteficialis ist daher ein müßiges Beginnen und eine Verschleierung unserer biologischen Hilflosigkeit.

Nun zurück zu den Exanthemen. — Soweit es sich um embolische Prozesse, wie bei bakteriell-septischen Exanthemen, hämatogener Tuberkulose, Typhusroseola, ferner um Ansiedlung von Parasiten wie bei der Roseola und den Papeln der Syphilis usw. handelt, ist der Werdegang ja ganz klar. Aber bei den anderen Exanthemen, auch den einfachsten, wie z. B. der Urticariaquaddel erfahren wir über ihre Entstehung nichts. Wir sagen zwar, es kreisen Stoffe im Blut, welche urticarielle Efflorescenzen, Erythemflecke, ekzematöse Veränderungen, ausgebreitete Erytheme usw. erzeugen, aber warum in dem einen Falle die Erscheinungen so abgegrenzt bleiben, in dem anderen größere Hautbezirke diffus verändert werden, Efflorescenzen gruppiert angeordnet sind, an vielen Stellen gleichzeitig, teilweise symmetrisch, auch in Schüben nacheinander auftreten, — nach einer Antwort darauf sucht man vergebens.

Und doch glaube ich, läßt sich das alles, hält man sich nur den biochemischen und biophysikalischen Werdegang vor Augen, leicht und restlos erklären.

Würden wirklich die Stoffe, die solche Exantheme hervorrufen können, im ganzen Blutserum nach Art einer echten Lösung, also wie z. B. Kochsalz in Wasser, gelöst sein, so müßte logischerweise auch stets die ganze Hautdecke diffus erkranken. Wir sehen das ja gelegentlich als ganz akut auftretende Dermatitis erythematosa toxica, wenn auch, wie wir sehen werden, dabei die Genese doch noch eine andere sein kann (betr. Anaphylaxie siehe unten); aber solch Vorkommnis ist ja doch recht selten.

Also muß das Kreisen solcher Stoffe im Blut im allgemeinen doch wohl anders sein. Daß dem wirklich so ist, lehrt uns die Kolloidchemie, lehren uns insonderheit die eigenartigen Verhältnisse der „Lösung" von Stoffen im Blutserum. Es ist ja bekannt, daß in solchen kolloiden Lösungen wie das Blutserum eine ist, oft das Vielfache der Menge einer Substanz in „Lösung" gehalten werden kann, als den eigentlichen Löslichkeitsverhältnissen entspricht. So ist ja von der Harnsäure bekannt, daß 100 ccm Serum nur 8 mg Natriumurat echt lösen können, daß dagegen die gleiche Menge Serum bis 50 mg und mehr langdauernd ohne Ausfällung in ihrer Masse enthalten kann (nach Schade). Das beruht nicht auf einer Übersättigung — kein Auskrystallisieren bei Zusatz von Krystallen der gelösten Substanz —, sondern auf der sog. „intermediären Kolloidstabilisierung" (Schade), d. h. einer kolloiden

Zwischenstufe im Übergang vom Lösungszustand zur Krystallisation. Das Blutserum hat in ausgesprochendstem Maße die Fähigkeit, sie in diesem Zustand der „Löslichhaltung“ (Schade) zu beherbergen. „Die Eiweißkolloide des Serums haben in ganz besonders hohem Maße die Fähigkeit, diese intermediäre Form der Ausfällung zu stabilisieren, so daß es — anstatt zur Auskrystallisierung — durch Konfluenz der kolloiden Tröpfchen sogar zur Entstehung mikroskopisch kenntlich werdender flüssiger Tropfen kommen kann.“ (Schade, l. c., S. 192.) „Diese Tröpfchen von mikroskopischer und namentlich auch ultramikroskopischer Größe sind es, die dem Serum ermöglichen, bis zum Zehnfachen und mehr an Substanz als der echten Lösung entspricht ohne Niederschlagsbildung auf lange Zeit zu beherbergen.“ (Schade, l. c., S. 192.)

So haben wir also im Blutserum neben echter Lösung einen Zustand, wie wenn allenthalben oder auf kleine Abschnitte beschränkt — die dann erst allmählich an Ausdehnung gewinnen — in einer Flüssigkeit nach Art einer feinen Emulsion viele Tröpfchen verteilt sind. Gerade wie diese adsorbierten tropfenförmigen Stoffe in intermediärer Kolloidstabilisierung gegen ihre Umgebung scharf abgegrenzt sind wie Öltropfen im Wasser, so wird man auch andererseits bei dem vitalkolloiden Zustand des Blutserums nicht fehlgehen in der Annahme, daß, wenn an sich echtlösliche Stoffe ins Blutserum gelangen, die dem Serum als ganzem artfremd und dem Organismus schädlich sind, auch sie dann von den vitalen Kräften des kolloiden Blutserums durch Häutchenbildung abgekapselt, isoliert, also an echter Lösung verhindert werden, und so eine Durchdringung des ganzen Serums verhindert wird. Lähmt oder vernichtet dagegen ein solcher Stoff die kolloiden Schutzkräfte des Serums, so wird eine schlagartige schwere Zustandsänderung, evtl. sofortiger Tod die Folge sein.

Ein großer Teil der z. B. Urticaria hervorrufenden Stoffe gelangt ja durch Resorption vom Darm aus ins Blut. Denken wir uns einmal den Darm nach der Mahlzeit in Tätigkeit; die zur Resorption gelangenden Stoffe kommen natürlich nicht wie ein kontinuierlicher Strom in die Gefäßschlingen und Lymphcapillaren, sondern „tröpfchenweise“, mal hier dieser, mal dort jener Stoff, so daß schließlich — ganz grob ausgedrückt — im Blutserum ein Bild entstehen muß, als wenn in einer dicklichen strömenden Flüssigkeit mehr und mehr verschiedenfarbige Körnchen suspendiert würden.

Diese „Tröpfchen“ kreisen nun im Körper, kommen in die Capillarschlingen der Organe und der Haut und werden nun je nach der biologischen Affinität von den verschiedensten Organen, wie natürlich auch von der Haut aus diesem Capillarblut „aufgesaugt“, d. h. in aktiver Tätigkeit nehmen wohl sicher die Capillarendothelien, biologisch



eingestellt auf die zum Arbeitsgebiet des jeweiligen Organs gehörigen Substanzen, diese Stoffe aus dem Capillarblut auf und geben sie unverändert oder vielleicht auch bereits verändert an das Organgewebe weiter. Daß diese Blutcapillarendothelien bei diesen Stoffwechselvorgängen eine große Rolle spielen, hat man ja schon immer angenommen. Als Ort für die Aufnahme resp. Zerstörung des ins Blut eingebrachten Adrenalins hat Paul Trendelenburg-Rostock die Gefäßendothelien an der Übergangsstelle vom arteriellen zum venösen Capillargefäßsystem experimentell einwandfrei nachweisen können. So werden also auch die Capillarendothelien der Papillargefäße die verschiedensten Stoffe aus dem Blut aufnehmen und zur weiteren Verarbeitung an Cutisgewebe und Epithel weitergeben. Diese kleinen Partikelchen – stellen wir sie uns der Einfachheit halber als kolloide Tröpfchen vor – werden, da sie ja nicht gleichmäßig im Blutserum verteilt sind, mal in diese, mal in jene Hautcapillaren geschleudert werden. Wir haben also auf Grund der obigen kolloidchemischen Erörterungen — ins kleinste übertragen — physiologisch denselben Vorgang, als wenn die Partikelchen einer verkästen Drüse, im Organismus verschleudert werden d. h. einen „embolischen" Prozeß, nur daß in letzterem Falle das Material die Capillaren verstopft, während im ersteren die Capillarendothelien die hineingeschleuderten Teilchen aktiv an sich reißen und sie an ihre Umgebung weitergeben.

Wird nun z. B. im Darm ein Stoff resorbiert, der nicht zum Aufbau des Körpers verwendet werden kann, sondern dem Organismus schädlich ist, so wird der Organismus alles daransetzen, ihn zu vernichten. Das geht auf verschiedene Weise. Ein großer Teil dieser Aufgabe fällt aber, wie wir ja an der Urticaria usw. sehen, sicher der Haut mit ihrer so großen Oberfläche und ihrer Lage außerhalb des eigentlichen Organismus zu, und überall da, wo diese im Serum biologisch abgegrenzten Lösungströpfchen oder kolloidsuspendierten Partikelchen in die Hautcapillarschlingen kommen (und dort die Endothelzellen berühren?), reißen, wie gesagt, die Capillarendothelien diese an sich und geben sie zur Vernichtung an das sie umgebende Gewebe (Cutis und Epidermis) ab.

So wird in mehr oder minder kurzer Zeit das Blut von diesen Stoffen befreit, und es ist klar, daß bei diesem Resorptionsvorgang kontinuierlich immer neue Stellen ergriffen werden oder bei längeren Intervallen der Zuführung (z. B. bei Schlafmitteln) sukzessive neue Schübe auftreten. Man kann sich weiter vorstellen, daß wenn erst eine oder mehrere Capillarendothelstellen durch diese artfremden Stoffe getroffen, also gereizt sind, durch Reflexwirkung symmetrisch gelegene Hautabschnitte in eine erhöhte Bereitschaft gebracht werden, so daß sie zunächst befähigter sind als das Nachbargebiet, diese Stoffe aufzunehmen. Wenig-

stens ließe sich auf die Weise die uns sonst ganz unverständliche Symmetrie erklären.

Diese so dem cutanen Bindegewebe und der Epidermis aufoktroyierten Stoffe können nun entweder ohne sichtbare Reaktionserscheinungen abgebaut, zerstört werden und werden dann in solcher modifizierten, unschädlichen Form an Lymph- und Blutbahn abgegeben, oder aber — und das dürfte wohl das häufigste sein — Cutis und Epidermis sind nicht momentan imstande, den Eindringling zu vernichten, sondern es bedarf dazu stärkerer biochemischer und biophysikalischer Kräfte. Es bildet sich um den Eindringling in irgendeiner Weise eine sichtbare Reaktionszone (Erythemfleck, Papel, Quaddel, Ödem bis zur Blase usw.), die dann in verschiedener Zeit und in verschiedener Form (evtl. bis zur Gewebsnekrose) diese körperfremden Stoffe abbaut, unwirksam macht und schließlich in irgendeiner Weise aus dem Körper eliminiert.

Das hieße also, daß all diese Prozesse im Wesen die gleichen seien, nur daß nach Art der Noxe und wohl sicher auch nach Art der Reaktionsweise des betreffenden Individuums die Form und die Intensität des Ausschlages verschieden ist, bzw. sein kann[1]). Je massenhafter die im Serum kolloid suspendierten Stoffe enthalten sind, um so gleichmäßiger verteilt und um so dichter stehend werden die Efflorescenzen auftreten, ja es kann bei dieser massenhaften Anwesenheit von Lösungströpfchen auch schließlich zu einer vollkommen diffusen Veränderung der Haut kommen, gerade so, als wenn die Stoffe in echter Lösung im ganzen Serum enthalten wären. Wo kolloid suspendierte Stoffe oder auch Stoffe in echter Lösung auf kleinem Areal im strömenden Blut enthalten sind, da wird es zu gruppiert stehenden Efflorescenzen oder zu circumscripten, aber im Hautareal gleichmäßig veränderten Hautpartien kommen.

Kurzum diese Anschauung läßt uns alle Exantheme, soweit sie durch im Blut kreisende Stoffe bedingt sind, restlos erklären.

Sie müssen mit denen identisch sein — und sie sind es ja auch —, bei denen von außen Schädigungen biochemischer Art ins Epithel, besonders aber ins Cutisgewebe hineinkommen, wie der Giftstoff bei Mückenstichen, Brennesseleinwirkung, urticariagleiche Herde nach Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht usw. —

Auf die Haut gebrachte Stoffe können entweder ohne Reaktion im Epithel vernichtet werden oder sie reizen das Epithel zu Abwehr-

[1]) Daß natürlich auch „Immunitätsvorgänge" die später auftretenden Erscheinungen modifizieren, abschwächen, evtl. auch stärker auftreten lassen oder ihr Auftreten überhaupt ganz verhindern können, sei nur nebenbei erwähnt. Diese Immunisierung der Haut ist ein Kapitel für sich und bedarf besonderer Besprechung.



maßnahmen, d. h. sie rufen ein Exanthem im Bereich der Applikationsstelle hervor.

Hat das Epithel die Kraft, mit dem Schädling fertig zu werden, so wird keine allgemeine Verbreitung des Exanthems an fernabliegenden Hautbezirken erfolgen, höchstens wird der Ausschlag noch peripher vom primären Herd (infolge von Diffusion?) an Ausdehnung gewinnen. Passiert der Stoff aber das Epithel und gelangt in die Cutis, so kann er natürlich gegebenenfalls auch hier im cutanen Bindegewebe mit oder ohne Lokalreaktion vernichtet werden. Wenn auch das nicht bzw. nicht restlos der Fall ist, so gelangen die schädigenden Stoffe ins Blut und werden, falls sie auch dort nicht unschädlich gemacht werden können, unverändert wieder an anderen Stellen an die Cutis und Epidermis abgegeben, so daß man sich auf diese Weise die Allgemeinreaktion oder das Auftreten von Exanthemen an einer Anzahl getrennter Hautbezirke erklären kann, auch wenn man nur an einer kleinen Stelle z. B. eine unverträgliche Medikation angewandt hatte.

Bei der Berührung der Hautcapillarendothelien mit solchen im Blut kreisenden Stoffen kann es natürlich auch zu mehr oder minder schwerer Schädigung der Endothelzellen kommen, so daß außer der Reaktion des Cutis- und Epithelgewebes auch noch die durch die Gefäßwandschädigung bedingten Veränderungen — Blutungen, Thrombose, Endothelzerfall, Nekrose usw. — hinzukommen.

Es ist weiter nicht zu vergessen, daß durch alle möglichen Zustände gerade die Hautcapillaren hochgradig erregt sein können, so daß durch unglückliche Verkettung mehrerer biologisch und biochemisch zusammentreffender Momente statt eines einfachen Reizes eine Summation von Reizquoten momentan oder bei Anstieg des Reizes bis zu einem gewissen Höhepunkt erst allmählich ein Zustand eintritt, der zu einer explosionsartigen Auslösung führt, ein Ereignis, das wir Anaphylaxie nennen und das ja gar nicht selten gerade an der Haut seinen hauptsächlichsten Ausdruck findet.

Bei allen Exanthemen und krankhaften Zuständen der Haut, Cutis und Epidermis, ist immer — und das steht ja im Vordergrund aller Beobachtung — das Blutgefäßsystem beteiligt. Sein Zustand, d. h. seine Reaktionsbereitschaft und Reaktionsfähigkeit, die Art seiner Schädigung und die daraus resultierenden Zustandsänderungen — darunter vor allem der Grad der entzündlich-serösen Exsudation und die Art und Massenhaftigkeit der Zellemigration, ferner die durch die Schädigung bedingten Ernährungsstörungen im jeweiligen Ernährungsgebiet — wird beim Entstehen, bei der Weiterentwicklung und bei der Rückbildung aller krankhaften Hautzustände von großer, oft von ausschlaggebender Bedeutung sein, und durch diese Variationsmöglich-



keiten wird zusammen mit der dauernd wechselnden Intensität des eigentlichen krankmachenden Agens und der ebenso unendlich verschiedenen und verschieblichen Reaktionsbreite des Einzelindividuums klinisch und histologisch Form und Aufbau, wenn bisweilen auch nur in geringem Maße, dauernd different sein.

Aus diesem dauernden Voneinander-Abhängigsein der einzelnen Reizquoten erklären sich auch leicht all die klinischen und histologischen Bilder, die nicht in das sog. typische Schema hineingehören. Und wie wir — um auf das früher Gesagte Bezug zu nehmen — gelegentlich bei intraepithelialen Ekzembläschen, namentlich dann, wenn reichlich Wanderzellen in den Verflüssigungsbereich einwandern, die Begrenzung unscharf wird und sich dann die Charakteristica der ballonierenden Degeneration einstellen und damit das Typische verwischen können, so werden und müssen wir namentlich bei Prozessen, die sich chronischer entwickeln, wie z. B. Tuberkulose und Syphilis, einer großen Reihe von klinischen, vor allem aber histologischen Bildern begegnen, die auf den ersten Blick nicht das geringste mit dem eigentlichen typischen Gewebsbild zu tun haben und die auch unter sich — trotz der differenten Ätiologie — mit unseren jetzigen Hilfsmitteln histologisch in einer Anzahl von Fällen nicht unterschieden werden können. So kommt es eben, daß wir so oft bei klinisch auch recht differenten exsudativen Prozessen histologisch nicht im geringsten imstande sind, eine Diagnose zu stellen und ebenso läßt uns ja auch bei mikroskopischen Schnitten mit geringgradiger cellulärer Infiltration und geringem Ödem usw. auch die allergrößte Erfahrung vollkommen im Stich. Es kommt noch hinzu, daß ein und derselbe Stoff bei demselben und bei verschiedenen Individuen die verschiedensten Exanthemformen hervorrufen kann, und ich möchte da nur an das Salvarsan erinnern, bei dem ja außer Urticaria und erythematöser Veränderung Ekzeme, Erythema exsudativum multif., Herpes, Herpes zoster, circumscripte Ödeme, follikuläre und flächenhafte Keratosen, lichenrubergleiche Exantheme, schwere Dermatitis exfoliativa, Melanose usw. beobachtet werden[1]).

Bei den allermeisten Exanthemen — auszunehmen sind nur die, wo bei äußerer artefizieller Applikation die Reizung lediglich auf den Ort der Applikation beschränkt bleibt — wird die Ausbreitung auf hämatogenem Wege in der oben geschilderten Weise zustande kommen.

---

[1]) Ich berühre hier Dinge, die auch Wirz in der unten zitierten Arbeit gestreift hat. Ich bekenne mich zur Relativität der Organismusvorgänge in gesunden und kranken Tagen; eine konstante individuelle Disposition gibt es m. E. überhaupt nicht. Eine gewisse Zustandsform kann vorherschend sein, sie wird aber dauernd durch die verschiedensten Dinge beeinflußt, abgeändert, was auf den Reaktionsverlauf der Affektionen bestimmend und daher gestaltvariierend wirkt.

Denn sie erklärt uns tatsächlich alles, was wir an Exanthemformen an der Haut zu sehen bekommen.

Auf die Deutung der Weiterentwicklung nichtparasitärer Hautefflorescenzen komme ich an anderer Stelle zurück.

Zum Schluß möchte ich nur noch einigen Ausführungen von F. Wirz im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**, Heft 1, S. 43ff. **1921**, betitelt: „Gibt es eine spezifisch dysmenorrhoische Hauterkrankung?" entgegentreten.

Wir müssen uns natürlich vorstellen — und die Erfahrung am Sektionstisch und in der Klinik gibt uns da ja recht —, daß nicht jeder im Blut kreisende Stoff alle Gefäßendothelien schädigt, bzw. zu ihnen in irgendeinen biologischen Konnex treten muß (vgl. z. B. Lokalisation des Erythema exsudativum multiforme), sondern es gibt eben, wie ich schon oben ausführte, recht verschiedene Stellen, wo der Körper artfremde Stoffe zur Vernichtung bringt und gerade an der Haut haben wir ja auch besondere Prädilektionsstellen für verschiedenste Ausschläge. Und daß die Haut mit ihrer großen Oberfläche und der dadurch gegebenen Möglichkeit, reichlich solche Stoffe, ohne Schädigung der Funktion der inneren Organe, zu eliminieren, besonders dafür geeignet ist, leuchtet ohne weiteres ein.

Auf seine Frage, warum von solchen Schädigungen bei der Dysmenorrhöe „nur umschränkte Hautbezirke und da gleich eine Gruppe Hautgefäße betroffen werden, während die übrige Haut, die sicher noch an vielen Stellen die gleichen Gefäßverhältnisse aufweist, frei bleibt", läßt sich aus dem oben Gesagten leicht beantworten; es werden unendlich häufig die im Serum tröpfchenartig suspendierten Stoffe auf kleinem Areal zusammengedrängt sein und sie bleiben dann auch im strömenden Blut zusammen. Und wenn solcher Serumabschnitt in die Haut hineinkommt, so muß natürlich hier eine größere Anzahl von benachbarten Capillarschlingen die im Blut eng benachbarten „Tröpfchen" aufnehmen, und, vom Serum auf die Haut projiziert, muß das an der Haut ein gruppenweise auftretendes Exanthem ergeben. Das gruppenweise Auftreten von Efflorescenzen macht also keinerlei Erklärungsschwierigkeiten. Auch die Symmetrie bei solchen im Blut kreisenden Stoffen habe ich schon oben erklärt. Daß das bei solchen Stoffen ganz anders sein muß, wie bei Fett- und Luftembolie, bei Embolien durch Gewebsstückchen, Geschwulstzellen und bei größeren, die Capillaren verstopfenden Dingen, bedarf eigentlich keiner Erklärung mehr. Auch bei Bakterienembolien kann das so sein. Die ersteren werden daher überhaupt kaum jemals symmetrisch auftreten können. Bei Bakterien ist das aber gar nicht so selten der Fall, so z. B. bei septischen Exanthemen, und ich selbst kann als Beispiel dafür dienen, indem ich zweimal in meinem Leben monatelang, meist nach Schüttel-



frost bereits am nächsten Tage eine absolut symmetrische Aussaat von durch Staphylokokken bedingten kleineren und größeren Abscessen bekam.

Sind Typhusroseolen, ist ein Variolaexanthem, sind ein großer Teil der Syphilisexantheme (z. B. isolierte Psoriasis palmaris et plantaris spec., Pemphigus syphiliticus, Erythema nodos. syphilit.) usw. nicht symmetrisch?

Ich glaube, die von Wirz angeführten Dinge entkräften aber auch in gar keinem Punkt Pollands Annahme der hämatogenen Entstehung der Dermatitis dysmenorrhoica. Das widerspricht andererseits auch nicht im geringsten der angioneurotischen Auffassung Kreibichs. Denn schließlich muß doch auch der Zustand der sog. Angioneurose zunächst einmal durch irgend etwas hervorgerufen werden. Das mögen ja mancherlei Ursachen sein, und sicher kann, ohne daß an den Gefäßwänden irgendeine sekundäre Schädigung als auslösendes Moment in Betracht kommt, durch die, sagen wir, zentral bedingte Angioneurose an sich eine schwere Synkope usw. an einer oder mehreren Stellen (z. B. beim Raynaud) hervorgerufen werden. Aber können wir das bei unseren heutigen Kenntnissen der „inneren Sekretion“ so absolut sicher sagen, könnte nicht auch der ganze angioneurotische Zustand durch irgendeine Zustandsänderung in diesem Synergismus und Parergismus hervorgerufen, stabilisiert sein und sollten dann nicht irgendwelche Stoffe, besonders solche plötzlich gesteigerter innerer Sekretion einer Drüse zur foudroyanten Steigerung angioneurotischer Symptome an einer oder mehreren, besonders symmetrischen Stellen (durch hier besonders leicht anzunehmende Reflexwirkung) führen können?

Gerade solche Auffassung kann die Gegensätze der Meinungen überbrücken. Auch die Angioneurose muß, wie gesagt, wie jeder Krankheitszustand doch durch irgend etwas bedingt sein — nennen wir's nun Anlage oder Zustandsänderung — und erst auf Grund dieses Zustandes, dieser Prädisposition können sich die in Frage kommenden Krankheitsbilder entwickeln. Ob dabei nun die im Körper und damit im Blut kreisende Noxe an den Gefäßendothelien, den Gefäßwänden oder den Gefäßnerven angreift und dann im letzteren Fall direkt, im ersteren indirekt den neurotischen Komplex auslöst, ist für die Sache doch ganz egal, ebenso wenn die auslösende Noxe auch direkt am Zentrum der Gefäßinnervation angreifen sollte. Auch dorthin kommen die Stoffe nur auf dem Blutwege. Was also für Gegensätzlichkeiten zwischen den Meinungen bei objektiver Bewertung bestehen sollen, sehe ich nicht ein. An der Auffassung des Prozesses ändert sich, auch wenn man die Streitaxt begräbt, nicht das geringste.

Wenn man, wie gesagt, das Geschehen biologisch als kombinierte Zustandsbilder auffaßt, lösen sich alle Widersprüche ohne weiteres auf

und verlieren ihre Kompliziertheit. Denn es kann, je nach der Reaktionsfähigkeit des betreffenden Individuums und dem jeweiligen Kombinationszustand dieselbe Noxe — nehmen wir einmal die Dysmenorrhöe — bei verschiedenen oder bei ein und denselben Personen zur Urticaria, zum Quinckeschen Ödem, zur Dermatitis dysmenorrh. symmetr. mit und ohne schwere Nekrose, zur Blasenbildung usw. führen. Biologisch sind es gewiß nur Grad- und Reaktionsunterschiede. Daß man aber sehr wohl die zu tiefen Defekten Veranlassung gebende Form der Dermatitis dysmenorrhoica klinisch als ein eigenes Krankheitsbild ansehen kann, soll anläßlich eines einschlägigen Falles demnächst in diesem Archiv zu zeigen versucht werden.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock [Direktor: Prof. Dr. Frieboes].)

Ein Beitrag zum Keratoma palmare et plantare hereditarium.
(Keratoma dissipatum Brauer.)

Von

Dr. **Günther Brann,**
Assistenzarzt der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. November 1921.)

A. Brauer hat im Jahre 1913 im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis eine besondere Form des hereditären Keratoms der Handflächen und Fußsohlen beschrieben, das er Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare nannte und an 3 Brüdern und ihren Söhnen feststellen konnte. Diese Affektion war in seinen Fällen fast durchweg im 2. Jahrzehnt aufgetreten und hatte fast symmetrisch angeordnete, zahlreiche stecknadelspitzen- bis pfennigstückgroße, oft von mehr oder minder breitem, das Hautrelief zeigenden hyperkeratotischen Wall umgebene, mit der Matrix fest verbundene, parakeratotische Epidermis darstellende Horneinlagerungen aufzuweisen. Irgendwelche entzündliche Erscheinungen sowie nervöse oder sekretorische Anomalien fehlten.

Einen sehr ähnlichen Fall haben Buschke und Fischer im Band 5 der Ikonographia dermatologica vom Jahre 1910 veröffentlicht und ihn als Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris bezeichnet, bei dem sich in vollkommen normaler Haut über 200 der Epidermis angehörige verhornte Efflorescenzen an den Händen, in geringerer Anzahl auch an den Plantae fanden.

Die Verhornungsanomalien führten bei weiterer Ausdehnung zu zentraler Abflachung und Dellenbildung, wobei eine auf die zentralen Teile beschränkte bläulich-rötliche Verfärbung auftrat. Diese Verfärbung erklärten sich Buschke und Fischer als durch das Durchschimmern der Papillargefäße bedingt.

Der histologische Befund war in den Fällen von Brauer sowie denen von Buschke und Fischer sehr ähnlich.

Bei beiden beschränkte sich die Affektion auf den epithelialen Anteil der Haut, bei beiden fand sich Hyperkeratose. Während jedoch der Fall von Buschke und Fischer keine Spuren von Parakeratose zeigte, wies der Brauersche Fall im Zentrum der Efflorescenz Parakeratose, der periphere Saum Hyperkeratose auf[1]). Bei beiden Autoren war die Keratohylinschicht verbreitert, bei Brauer nach der Mitte zu, wo sie fast ganz geschwunden war, verschmälert. Im Zentrum der Efflorescenz haben sowohl Buschke und Fischer als auch Brauer beobachtet, daß die Keratohylinschicht nicht so scharf wie normal gegen das Stratum corneum abgegrenzt war. In beiden Fällen finden sich an den Schweißdrüsenknäueln keine Veränderungen, in dem Fall Buschke und Fischer sind auch die Schweißdrüsenausführungsgänge gänzlich unverändert, hingegen schreibt Brauer von ihnen (den Pori), daß sie in den basalen Schichten der Hornhaut „von einem stärkeren Wall großer aufgehellter, blasiger und teilweise deutlich vakuolisierter Zellen umgeben" sind. Weder Brauer noch Buschke und Fischer bringen die von ihnen beschriebene Affektion mit den Schweißdrüsen in genetischen Zusammenhang. Beide halten es für möglich, daß es sich bei den genannten Krankheiten um eine kongenitale Bildungsanomalie handelt, die sich erst im späteren Kindesalter entwickelt. Während Brauer in seinem Fall eine zentrale trophoneurotische psychogene Einwirkung als ätiologisches Moment energisch ablehnt, messen ihr Buschke und Fischer in ihren Fällen eine mögliche Bedeutung bei; fanden sie doch in ihren Fällen nervöse und psychische Anomalien bei ihren Patienten, sowie eine teilweise strichförmige Anordnung der Efflorescenzen an Händen und Füßen.

Der von uns im folgenden kurz beschriebene Fall stellt gewissermaßen eine Kombination der Fälle von Brauer, Buschke und Fischer dar, insofern, als nämlich unsere Fälle denen von Brauer abgebildeten außerordentlich ähneln und mit ihnen das familiäre Auftreten gemeinsam haben; dem Fall von Buschke und Fischer hingegen ähnelt der von uns erhobene histologische Befund außerordentlich, und auch wir haben, wie Buschke und Fischer bei 2 unserer Fälle eine gewisse nervöse Belastung konstatiert.

Fall 1. (Abb. 1). Der jetzt 54 Jahre alte Pat. G., seines Zeichens Statthalter, suchte im September 1920 die Univ.-Hautpoliklinik wegen Furunkulose auf. Als Nebenbefund zeigten sich die unten beschriebenen, ungewöhnlichen Verhornungen an den Handflächen, der Volarseite der Finger, sowie an den Fußsohlen und Plantarseiten der Zehen. Diese Verhornungen, die ihm keinerlei Beschwerden machen, seien etwa in seinem 30. Lebensjahre aufgetreten und dann sehr bald so stark gewachsen, daß er von den Hornmassen alle 8 Tage mit einem Taschenmesser abschneiden mußte. Bei der Arbeit — er war damals noch Landmann — störten sie ihn wenig, und er führt ihre Entstehung auch nicht auf grobe Arbeit zurück, vielmehr meinte er, diese Krankheit liege in seiner Familie. Sein Vater, der sonst sehr gesund gewesen und 84 Jahre alt geworden ist, habe auch solche Verhornungen an Händen und Füßen gehabt, und drei seiner Töchter litten auch etwa seit dem 20. Lebensjahre daran, wenngleich die Verhornungen bei ihnen noch nicht so hochgradig seien, wie bei ihm. Seit 18 Jahren arbeite er — er ist inzwischen Statthalter geworden — nicht mehr körperlich, dennoch wachsen die Hornmassen ebenso schnell nach, wie zur Zeit, als er noch schwere Arbeit mit den Händen verrichtete.

---

[1]) Nach Brauers Auffassung sind die zentralen, parakeratotischen Stellen stets als die primären, die hyperkeratotischen als sekundäre Bildung aufzufassen.



Seit der Schulzeit habe er an etwa alle 4 Wochen wiederkehrenden sehr heftigen Kopfschmerzen gelitten, die sich von der Stirne nach dem Hinterkopf zogen und ihn an diesen Tagen nur wenig arbeiten ließen. Meist gegen 4 Uhr nachmittags habe er sich dann mehrmals übergeben müssen und sich danach ins Bett gelegt, wo er sich bald besser fühlte. Anderen Tages sei es ihm stets wieder gut gegangen. Diese periodisch auftretenden



Abb. 1.

Kopfschmerzen seien bis zu seinem 45. Lebensjahre aufgetreten. Seitdem jedoch viel seltener und weniger heftig. Auch das Erbrechen sei nur noch selten. Er könne seinen Dienst als Statthalter gut versehen, habe auch in der Schule gut gelernt und sei stets sehr kräftig und nicht „nervös" gewesen. Auch seine Eltern und Kinder, außer einer Tochter, die auch an Kopfschmerzen gelitten gabe, haben „keine schlechten Nerven" gehabt. Seine Frau habe keine Aborte gehabt, wohl aber 4 lebende Kinder geboren. Weder er noch

seine Kinder haben an übermäßiger Schweißsekretion an Händen und Füßen gelitten. — Arsen habe er niemals genommen.

Status praesens.

Über mittelgroßer, sehr kräftig gebauter, muskulöser Mann von blühendem Aussehen. Sichtbare Schleimhäute und Körperhaut ohne Exanthem oder Pigmentanomalien. Nervensystem und psychisches Verhalten normal. — WaR. negativ.

An beiden Händen, die keine übermäßige Schweißsekretion, noch eine Nagelanomalie zeigen, finden sich folgende Veränderungen (Abb. 1).

Beide Hohlhandflächen sowie die volaren, ulnaren und radialen Flächen sämtlicher Finger weisen mehrere hundert Efflorescenzen auf, die sich auf sonst normal gefärbter und intakter Haut erheben. Sie sind unregelmäßig über die genannten Stellen verteilt, wenn sich auch an einzelnen Orten, wie am Daumenballen und an der radialen Seite des Zeigefingers eine besonders starke Ansammlung feststellen läßt. Das Kolorit der Efflorescenzen geht vom Wachsweißen bis ins Horngelbe, wobei die Farbenintensität mit der Größe der Efflorescenz zunimmt, somit die kleinsten wachsweiß, die größten horngelb sind. Die kleinsten stellen eine wachsfarbene, stecknadelspitzengroße Erhabenheit dar. Die nächst größeren sind etwas größer, z. T. länglich, z. T. rund und stellen blaßgelbe Dellen dar; von Stecknadelkopfgröße an nehmen die Dellen eine deutlich gelbliche Farbe an; mit weiterer Größenzunahme wächst auch die Intensität der Farbe und der Dickendurchmesser, sowie die Höhe und Härte des Randes, der sich an den größten, länglich-oval und elliptisch gestalteten, hart wie Horn anfühlt. Nur relativ wenige Efflorescenzen stehen einzeln, die meisten dagegen in Gruppen und bilden dort, zumal wo größere in dichten Haufen stehen, plateauartige, gelbe Erhebungen, in denen die den einzelnen Efflorescenzen entsprechenden Dellen deutlich zu erkennen sind. Die Tiefe der Dellen wechselt ebenfalls mit der Größe der Efflorescenzen. Die Hautfelderung ist im Anfang deutlich zu erkennen und die Hautfurchen zumeist frei von den Verhornungen. Die Efflorescenzen sind weder an sich, noch auf Druck schmerzhaft. Die Sensibilität an Händen ist für Wärme, Kälte, stumpf und spitz erhalten, nur die Berührungsempfindlichkeit der Efflorescenzen etwas herabgesetzt. Sehr ähnlich ist der Befund an den Füßen, nur mit dem Unterschiede, daß die Verhornungen bei weitem nicht so zahlreich und auch nicht so hochgradig sind, wie an den Händen.

Fall 2. Von Frau B., Tochter des G., sei nur kurz aus der Anamnese erwähnt, daß sie seit Anfang der 20er Jahre an Händen und Füßen an ähnlichen Verhornungen wie ihr Vater leide, die auch stark wachsen und die sie alle 8—14 Tage abtragen müsse. Seit dem 13. Lebensjahre habe sie oft Kopfschmerzen gehabt, die meist alle 4 Wochen eintraten, aber nicht mit den Menses zusammenfielen.



Seit ca. 10 Jahren habe sie ein nervöses Magenleiden. Da der Befund bei der Tochter sich nur durch die geringere Intensität von der des Vaters unterscheidet, jedoch an Aussehen jenem gleicht, unterbleibt mit Rücksicht auf Raummangel die nähere Beschreibung.

Fall 3. Die 19jährige Schwester der Patientin Frau B. (Fall 2) leidet seit etwa $^1/_2$ Jahr an der gleichen Verhornungsanomalie; Zahl und Größe der Efflorescenzen ist jedoch wesentlich geringer.

Histologischer Befund (Abb. 2).

Aus äußeren Gründen konnte nur eine kleine und flache Excision einer Efflorescenz an der ulnaren Seite des Ringfingers gemacht werden.

Die Hornschicht ist verbreitert, jedoch in ihrer Struktur nicht verändert und weist völlig normal aussehende Schweißdrüsenausführungsgänge in normaler Zahl auf. Nirgends, auch nicht in der Mitte der Efflorescenzen, findet sich Parakeratose.

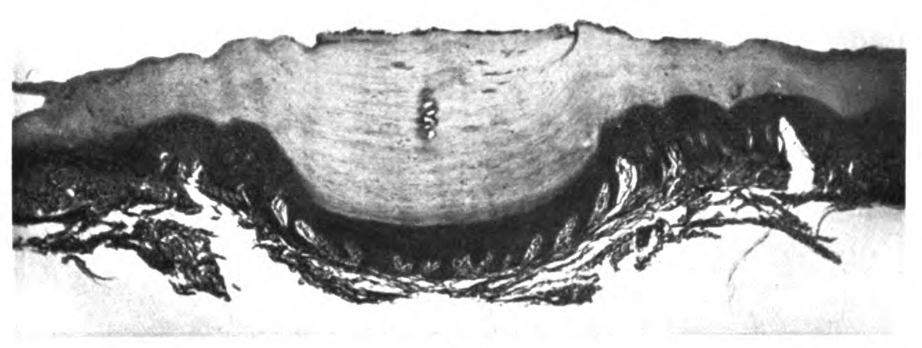


Abb. 2.

Die Epithelzapfen sind verlängert und stellenweise etwas verbreitert. Sie sind in der Mitte der Efflorescenz senkrecht gestellt, an der Peripherie aber so gebogen, daß sie die Efflorescenzen „krebsscherenartig“ umfassen. (Brauer.)

Das Stratum granulosum ist verbreitert und in der Mitte der Efflorescenz nicht so scharf wie normal gegen das Stratum corneum abgegrenzt. An den Schweißdrüsenpori — sie sind in normaler Anzahl im Präparat vorhanden —, von denen sich auch einer in der Mitte der Efflorescenz befindet, sind keine pathologischen Veränderungen zu sehen. Die obere Cutis ist frei von entzündlichen Infiltraten. Elastische Fasern, unverändert; Schweißdrüsenschläuche o. B., wobei zu bemerken ist, daß in der Mitte der Efflorescenz leider nur die oberste Schicht der Cutis vorhanden ist.

Der histologische Befund entspricht also dem im Jahre 1910 von Buschke und Fischer erhobenen fast völlig, jedoch ist in unserem Falle in der Mitte der Efflorescenz ein unveränderter Schweißdrüsenausführungsgang zu sehen. Ebenso wie bei Buschke und Fischer weist auch bei uns die verbreiterte Keratohylinschicht eine Unregelmäßigkeit in der Mitte der Efflorescenz auf, die sich in der unscharfen Begrenzung gegen das Stratum corneum manifestiert. In unserem Falle fehlt aber die von Buschke und Fischer beschriebene bläuliche Ver-

färbung im Zentrum der Efflorescenz, was wir jedoch nicht als wesentlichen, sondern nur als graduellen Unterschied auffassen. In dem von uns beschriebenen Falle sind auch die zentralen Teile der Efflorescenzen offenbar so stark verhornt, daß die Papillargefäße nicht durchschimmern können.

Mit dem von Brauer erhobenen histologischen Befund stimmt unser Fall darin überein, daß die Cutis keinerlei pathologische Veränderungen zeigt und die Epidermis der Sitz der Krankheit ist. Auch wir sehen Verlängerung der Retezapfen und ihre krebsscherenartige Anordnung in der Mitte der Efflorescenz. Jedoch konnten wir keinerlei Parakeratose, weder im peripheren noch im zentralen Teil der Efflorescenz, feststellen; hingegen hier wie dort Hyperkeratose. Auch Brauer fand in der Mitte der Efflorescenz unscharfe Begrenzung der einzelnen Schichten der Epidermis, während — wie auch bei uns — die Epithelschichten an der Peripherie scharf voneinander getrennt sind.

Im Gegensatz zu uns fand Brauer an den Schweißdrüsenausführungsgängen in den basalen Schichten der Hornschicht „von einem stärkeren Wall umgebene, große aufgehellte und blasige und zum Teil vakuolisierte Zellen".

In unseren Fällen waren in 1. Generation der Vater, in 2. ein Sohn und in 3. zwei Töchter von der gleichen Krankheit befallen.

Wir können also an unseren wenigen Fällen nicht mit Brauer feststellen, daß die Töchter der 1. und 2. Generation gesetzmäßig von der Krankheit verschont bleiben.

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen sah ich noch einen Fall von hereditärer Keratodermie mit noch stärkeren Verhornungen an Handflächen und Fußsohlen, als oben beschrieben. Nach Angabe des 68 jährigen Patienten haben auch sein Vater und seine Großmutter die gleiche Krankheit gehabt.

Zusammenfassung.

Wir haben es also mit einer in drei Generationen auftretenden Verhornungsanomalie an Handflächen und Fußsohlen zu tun, die zum Teil gänzlich gesunde, zum Teil jedoch nervöse Individuen etwa vom 20. Jahre ab befallen hat, und nach anfänglich schnellem Wachstum stationär geblieben ist, so daß — freilich bei regelmäßiger Abtragung überstehender Hornmassen — die Arbeitsfähigkeit nicht gelitten hat. Bei keinem der Fälle wurde Hyperhydrosis festgestellt. Der Krankheitsprozeß weist auch histologisch auf keinen Zusammenhang mit den Schweißdrüsenausführungsgängen hin. Nirgends zeigten sich Nagelveränderungen noch Sensibilitätsstörungen. Arsengebrauch konnte anamnestisch ausgeschlossen werden.



Histologisch handelt es sich um Hyperkeratose, die sich in der Mitte der Efflorescenz am stärksten zeigt; ebendort findet sich eine unregelmäßige Abgrenzung des Stratum granulosum gegen die Hornschicht und verlängerte, „krebsscherenartig" die Efflorescenz umfassende Retezapfen. Entzündliche Erscheinungen, sowohl im Epithel wie im oberen Teil der Cutis fehlten gänzlich, die Schweißdrüsenknäuel sind unverändert. Ein unveränderter Schweißdrüsenausführungsgang zieht durch die Mitte der Efflorescenz.

Differentialdiagnose.

Für unsere Fälle können folgende Krankheiten zur Differentialdiagnose herangezogen werden: Lichen ruber, Lues, Psorospermosis, Porokeratosis (Mibelli), Keratoma plantare et palmare hereditarium, sowie zahlreiche Keratodermien, Besniersche Krankheit, zumal in der Form der kératodermie érythémateuse symétrique des extrémités, forme ponctuée, Kératose lokalisée a l'ostium sydorifère.

Gegen Lichen ruber spricht das Fehlen des Juckens und des erythematösen Hofes, sowie des entzündlichen Infiltrates im Papillarkörper, gegen Lues, abgesehen vom negativen Wassermann, und der Anamnese histologisch das Fehlen des entzündlichen Infiltrates im Papillarkörper. — Auch die Psorospermosis kommt für unseren Fall nicht in Frage; dort finden sich ja degenerative Zellveränderungen im Epithel (Sporospermien?), sowie Nagelveränderungen. — Auch in das Krankheitsbild der Porokeratose, wo es sich um Bildung hyperkeratotischer (parakeratotischer), konischer und scheibenförmiger Erhebungen handelt, die histogenetisch einen engen Zusammenhang mit den Schweißdrüsen haben, kann unser Fall nicht eingereiht, zumal auch nicht mit der ausgebildeten Form verwechselt werden, die hauptsächlich an den Dorsalflächen der Hände und Füße und am Stamm lokalisiert ist, sowie auch die Mundschleimhaut befällt. Dann aber spricht der histologische Befund gegen den bei Porokeratose von Mibelli, Unna, Joseph usw. beschriebenen. Dort wird außer der Zunahme des Rete Malpighii, der Hyperkeratose und der Verbreiterung der Interpapillarzapfen ein Zelleninfiltrat in den Papillen erwähnt, das sich an die erweiterten Capillaren anschließt und aus mononucleären Leukocyten und Spindelzellen, sowie spärlichen Mastzellen besteht. Schließlich zeigt sich bei der Porokeratose eine Hyperplasie der Schweißdrüsen. — Mit dem von Unna beschriebenen „Keratoma hereditarium palmare et plantare" hat unsere Krankheit die Heredität und den Sitz gemeinsam, dagegen entsteht diese Krankheit meistens im früheren Kindesalter (die von uns beschriebenen Fälle von Keratodermie entstanden erst im 20. Lebensjahre), schließlich sprechen die vielen circumscripten verhornten Efflorescenzen in sonst intakter Umgebung gegen die diffus hyperkeratotischen beim Kera-



toma **Unna**, die überdies regelmäßig von einem erythematösen Saum umgeben sind. Am meisten stimmen unsere Fälle, abgesehen von der **Besnier**schen Krankheit und der Arsenkeratose, die durch die Anamnese ausgeschlossen werden konnten, mit den von **Brauer** und **Buschke** und **Fischer** beschriebenen Keratodermien überein.

Diese weitgehende Ähnlichkeit seiner Fälle mit denen von **Buschke** und **Fischer** und **Besnier** beschriebenen erwähnt auch **Brauer**, glaubt aber auf Grund seiner makroskopischen und mikroskopischen Befunde, daß es sich um eine besondere, in ganz typischer Art auftretende, familiär vorkommende Keratodermie handelt, für die er den Namen „Keratoma dissipatum hereditarium" vorgeschlagen hat. Für eines der Charakteristica hält er die von ihm beschriebene Parakeratose im Zentrum der Efflorescenz.

Daß es sich um einen besonderen Typ der Keratodermie handelt, der familiär mehr oder minder stark ausgebildet wiederkehrt, können wir ihm durch unsere Fälle (Abb. 1) bestätigen, und **Brauer** selbst sowie sein damaliger Chef Professor **Klingmüller**, dem ich Bilder und Moulagen von unseren Fällen kürzlich zeigte, haben in unseren Fällen Analoga zu dem 1913 von **Brauer** beschriebenen Keratoma dissipatum festgestellt. Die Übereinstimmung seiner (**Brauers**) mit unseren Fällen konnte ich durch die mir von Herrn Professor **Klingmüller** freundlichst übersandten histologischen Präparate noch mehr konstatieren, als es die Abbildungen im Archiv und die Beschreibung ermöglichten. Glaubten wir doch, bei der Durchsicht der Schnitte es mit einem gleichen, nur stärker entwickelten Falle zu tun zu haben. Und da wir absichtlich eine offenbar im Anfangsstadium befindliche Efflorescenz herausgeschnitten haben, so glaubten wir in den **Brauer**schen Präparaten nur einen höheren Grad der Verhornung zu erkennen.

Auch nach gründlichster Durchsicht der **Brauer**schen Bilder sowie der histologischen Präparate kann ich aber seiner damaligen Ansicht (1913) nicht beipflichten, daß es sich im Zentrum der Efflorescenz um eine Parakeratose handelt, vielmehr halte ich die sowohl in der Abbildung ersichtlichen, als im Präparat befindlichen punktförmigen Gebilde in der Hornschicht für Farbniederschläge, also nicht für Kerne; (wie ich von Herrn Professor **Klingmüller** erfahre, ist auch **Brauer** jetzt der gleichen Meinung wie ich). Dadurch wird die Übereinstimmung unserer Fälle mit dem **Brauer**schen Fall noch größer; unterscheiden sich seine Präparate doch nur durch den höheren Grad der Verhornung und dadurch, daß die Schweißdrüsenausführungsgänge in den Retezapfen von wenigen Lagen „in den basalen Schichten des Stratum corneum aber von einem stärkeren Wall großer aufgehellter blasiger und teilweise deutlich vakuolisierter Zellen umgeben sind".




Mithin glaube ich mich berechtigt anzunehmen, daß die stärker verhornten Efflorescenzen, wie wir sie auch vielfach fanden, jedoch aus äußeren Gründen nicht herausschnitten, auch histologisch mit der von Brauer excidierten völlig übereingestimmt hätten. Demnach könnten wir auch unsere Fälle als „Keratoma dissipatum hereditarium" bezeichnen, wenn wir überhaupt die Buschkesche und Fischersche Keratodermia maculosa, die sich fast nur durch das Fehlen der Heredität und die livide Färbung im Zentrum von Brauer und unseren Fällen unterscheidet, vom Keratoma dissipatum abgrenzen wollen. Ob das zweckmäßig oder notwendig ist, und ob man nicht vielleicht die Buschkesche und Fischersche Keratodermie, das Keratoma dissipatum und die Besniersche Krankheit in eine größere Krankheitsgruppe einzuordnen wäre, soll hier nicht erörtert werden.

Die Ätiologie dieser Krankheit wird leider auch durch unsere histologischen Befunde nicht geklärt und weist nur darauf hin, daß die Schweißdrüsen in keiner genetischen Beziehung zu ihr stehen. Vielleicht ließe es sich aber mit Buschke und Fischer annehmen, mit deren Falle ja unsere Fälle bezüglich der nervösen Belastung übereinstimmen, daß es sich um eine „angeborene zentrale trophoneurotische Grundlage" handeln könne.



(Dispensario celtico governativo di Catania [Leiter: Professor Gravagna].)

Die Elefantiasis der Schamlippen.

Klinische Beobachtung und pathologisch-anatomische Bemerkungen.

Von

Professor **Gravagna.**

(Eingegangen am 9. November 1921.)

Die Elefantiasis der Vulva kommt heute etwas häufiger zur Beobachtung als in früheren Jahren, und sie ist daher gegenwärtig auch besser gekannt, sowohl in klinischer wie in bakteriologischer und pathologisch-anatomischer Hinsicht. Man ist sich aber auch heute noch nicht darüber klar, ob sie von einem einzigen, scharf umschriebenen ätiologischen Moment abhängt, da ganz verschiedenartige und komplizierte Ursachen ihre Pathogenese beeinflussen. So wird sie ursächlich zurückgeführt: auf einen spezifischen Bacillus (Winckel); auf den Gonokokkus Neisser (Jarner); auf die Schwangerschaft (Valdaqui); auf die Filariaerkrankung (Wuchezerez, Lancis, Manson); auf Traumen (Valdaqui); auf Syphilis (Winckel, Veh, Castelnuovo); auf den Streptokokkus Fehleisen (Richardine, Strovino); auf Anämie und geschlechtliche Betätigung (Mayer).

Wie dem auch sei, es scheint, daß die verbreitetste und gesichertste Ursache dieser Veränderungen an den weiblichen Geschlechtsteilen die Syphilis darstellt. Die Mehrzahl der bisher bekannt gewordenen Fälle wurden bei syphilitischen Frauen beobachtet. Syphilitisch waren die Patienten von Mazniotti, Jarner, Lancis, Winckel, Veh und Castelnuovo; syphilitisch waren auch zwei von mir beobachtete, operierte und unveröffentlicht gebliebene Frauen, syphilitisch ist auch die Patientin, die den Gegenstand dieser Veröffentlichung bildet. Wahrscheinlich ist die oben erwähnte Zunahme dieser Fälle zurückzuführen auf die größere Verbreitung der Syphilis. Das Vorhandensein der Spirochäten, welche sich, wie wir sehen werden, in den Schnitten des excidierten Gewebes nachweisen lassen, ist ein heute nicht mehr diskutabler Beweis für die Rolle, welche die syphilitische Infektion bei diesen eigenartigen elefantiastischen Veränderungen der Schamlippen spielt, wobei vielleicht auch sekundäre entzündungserregende Ursachen unterstützend mitwirken.

Mir schien es geboten, die folgende Beobachtung mitzuteilen, weil bei ihr der Einfluß der Syphilis hinreichend gesichert erscheint.



Die Krankengeschichte ist folgende:

O. Anna, 28 Jahre alt, Kontrollmädchen, aus Palermo gebürtig. Die Kindheit verlief ohne Besonderheiten. Erste Regel mit 14 Jahren; die weiteren monatlichen Blutungen waren nach Zusammensetzung, Menge und Dauer normal. Sie wurde mit 15 Jahren defloriert und gebar einen gesunden Knaben; Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett verliefen normal. Sie trat unter Kontrolle und ich hatte die Gelegenheit, sie vor mehreren Jahren (1913) wegen Ulcera mollia des Vulvaeingangs zu beobachten und zu behandeln; sie infizierte sich zweimal; die Infektionen waren durch einen Monat voneinander getrennt. Im März 1914 erkrankte sie an Syphilis und suchte mich auf. Der Befund war damals folgender: Primäraffekt der linken Schamlippe, hartes Ödem der rechten großen Schamlippe, Roseola am Stamm, polyartikuläre Schmerzen; spezifische Polyadenitis. Sie machte eine etwa dreimonatige Quecksilberkur durch, nach der alle Krankheitserscheinungen verschwunden waren. Ich sah sie im Juni desselben Jahres wegen nässender Papeln an Vulva und Anus und phagedänischer Ulceration des Vestibulums wieder. Sie wurde durch 40tägige Jod-Quecksilberbehandlung geheilt und erschien im Februar 1915 wieder wegen nässender Papeln an der Vulva und leichten Ödems der kleinen Schamlippen. Nach einer örtlichen und allgemeinen Behandlung von einem Monat waren die papulösen Erscheinungen geschwunden, während das Ödem der Schamlippen nur wenig zurückgegangen war. Schließlich kam sie im September 1916 wieder in meine Behandlung wegen eines chronischen harten Ödems der kleinen Schamlippen, welches trotz intensiver Behandlung nicht zurückging. Sie blieb 3 Monate in demselben Zustande, in dem sie zu mir gekommen war; dann verlor ich sie aus der Beobachtung.

Ich sah sie erst am 15. VI. 1921 wieder, also nach 6 Jahren. Sie erzählte mir, daß sie während dieser langen Zeit wegen einer chronischen Ulceration des rechtsseitigen Vulvaeingangs fern von Catania sich aufgehalten hätte; die Vergrößerung der Schamlippen, welche 1915 begonnen hätte, hätte immer mehr zugenommen und schließlich den Geschlechtsverkehr vollkommen verhindert, und zwar trotz wiederholter intravenöser Arsenobenzolbehandlung. Ihr Zustand war folgender: Ernährungszustand gut; gut entwickelter Knochenbau, Haut und Schleimhäute ohne Besonderheiten. Der Zustand der Genitalien war folgender: Schamhaare kurz und spärlich; leichte Schwellung der rechten Seite der Schamgegend, geringere der linken Seite. Die großen Labien an ihren oberen Enden ein wenig vergrößert, hart, indolent, mit regelmäßiger unveränderter Oberfläche. Die kleinen Labien haben ihre normale Konfiguration verloren; sie sind enorm vergrößert und bilden mit der Klitoris einen harten, elastischen, indolenten Tumor; die Oberfläche desselben ist besetzt mit durchschnittlich kirschgroßen Knoten, die durch Furchen von 1 bis 9 mm Tiefe voneinander getrennt sind, auf diese Weise hat die Oberfläche der kleinen Schamlippen das Aussehen einer Weintraube angenommen. Die Klitoris, ebenfalls indolent, stark vergrößert, hart, elastisch, mit regelmäßiger und unverletzter Oberfläche, ist in den Tumor der kleinen Schamlippen mit hineingezogen. Wenn man den sich vorwölbenden aus der Klitoris und den kleinen Schamlippen gebildeten Tumor in die Höhe hebt, so bemerkt man in der Umgebung des Meatus urinarius eine lebhafte Rötung der Schleimhaut, die der Verhinderung des freien Abflusses des Urins ihre Entstehung verdankt. Am Ausgange der Vulva, an der rechten inneren Seite besteht eine ausgedehnte gummöse torpide gräuliche Ulceration mit erhabenen indolenten Rändern, deren Grund eitrige Flüssigkeit bedeckt. Vagina, Cervicalschleimhaut ohne Besonderheiten; Urethra gesund. Leisten-, Achsel-, Ellenbeugendrüsen klein, platt, glatt, indolent. Urin normal. Subjektiv hat die Pat. seit 2 Jahren, in denen sich die elefantiastische Masse beträchtlich vergrößert hat, das Gewicht des Tumors, seinen Zug und die Erschwerung des Wasserlassens störend empfunden.

Nachdem sich das Allgemeinbefinden der Kranken gebessert hatte und die gummöse Ulceration der Vulva zur Heilung gebracht war, wurde die elefantiastische Masse abgetragen. Nach wiederholter Waschung des Operationsfeldes mit Sublimat wurden von dem einen zum anderen Ende des Tumors Nahtpunkte festgelegt, um die Basis zu sichern. Um die Sicherungspunkte herum wurde die Exstirpation vorgenommen; die Ränder der Wunde wurden an den festgelegten Punkten mit Nähten vereinigt; keine Blutung; Heilung per primam. Die Pat. wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen; sie ist zufrieden, von den Beschwerden befreit zu sein, wegen der sie unsere Abteilung aufsuchte.

Mikroskopische Untersuchungen: Das eitrige Sekret der Ulceration der Vulva wurde nach Färbung zahlreicher Ausstriche mit verschiedenen Lösungen zur Darstellung des Ducreyschen Streptobacillus, des Gonokokkus Neisser, des Tuberkelbacillus, der Spirochaeta pallida sorgfältigen mikroskopischen Untersuchungen unterworfen. Die mikroskopische Untersuchung war bezüglich des Bacillus Ducrey-Unna, des Gonokokkus, des Tuberkelbacillus negativ. Dagegen finden sich in einigen nach Giemsa gefärbten Präparaten einige wenige Exemplare der Spirochaeta pallida.

Kulturelle Untersuchungen: Wir impften von der erwähnten Ulceration und von den Randpartien des entfernten Gewebes Röhrchen mit Agar und Rinderbouillon, mit Blutagar, mit Gelatineagar und mit Bouillon zur Züchtung des Bacillus Ducrey, des Gonokokkus und des Tuberkelbacillus: Die Resultate waren negativ.

Histologische Untersuchungen: Es wurden Stücke des excidierten Tumors in 2proz. Formalin, Sublimat und absolutem Alkohol fixiert. Härtung in steigendem Alkohol; gefärbt wurde im Stück und in Schnitten in Hämatoxylin, in den verschiedenen Karminen, mit Ehrlichs Triaeid zur Untersuchung der granulierten Zellen; Einschluß in Paraffin.

Die zahlreichen Schnitte ergaben den folgenden pathologisch-anatomischen Befund: Die Veränderungen sind an den verschiedenen Stellen ein und desselben Präparates nicht identisch; aber alle Veränderungen lassen sich auf denselben Typus zurückführen, und die Differenzen erklären sich allein aus dem Stadium, in dem sich der Prozeß gerade befindet und aus seinen Beziehungen zu dem Gewebe, in dem er sich abspielt. Die Epidermis ist verdickt; die Cutis weist eine Infiltration aus verschiedenen Zellarten auf; das subcutane Gewebe erscheint härter und kompakter. Die Epithelschicht weist eine einfache Hypertrophie auf; sie ist nirgends ersetzt durch ein pathologisches Gewebe, auch bemerkt man an ihr nicht die Anfangsstadien irgendeines regressiven Prozesses; ihre Elemente sind vergrößert und geschwellt mit bläschenförmigen Kernen, wie man sie bei den ruhenden Zellformen nicht findet. An der Cutis ist das Stratum papillare normal: das Stratum reticulare hingegen weist eine Infiltration auf aus kleinen mononucleären und polynucleären Elementen, aus spindel-

förmigen Zellen, aus großen bläschenförmigen Zellen, wie aus wahren embryonalen Bindegewebszellen. Diese ganze Schicht wird also gebildet aus einer Anhäufung von Zellen verschiedener Natur, welche in einer geringen Menge von amorpher Grundsubstanz unregelmäßig verteilt sind: Wir haben auf diese Weise den üblichen Befund eines Granulationsgewebes vor uns, in welchem — das gilt auch für meinen Fall — die sehr langgestreckten Blutgefäße leicht verdickte, sonst unveränderte Wandungen aufweisen. In der Umgebung der Gefäße finden sich, unregelmäßig verteilt, mehrere Gruppen von Mastzellen. Dagegen sind die Gefäße des subcutanen Gewebes etwas in ihrem Kaliber verengt und an einigen Punkten völlig verschlossen; überdies ist das Bindegewebe hyperplastisch und hat eine fibröse und harte Struktur angenommen; auch in dieser Zone finden sich spärlich die spindelförmigen Zellelemente und im Gegensatz dazu sehr reichlich die zu Bündeln von einer gewissen Dicke vereinigte fibrilläre Substanz. Es besteht also eine Arteriitis mit hyperplastischen Charakteren, wie man sie häufig in Organen findet, welche der Sitz einer chronischen Entzündung sind. Die Gefäßwände weisen ein Infiltrat von Bindegewebszellen auf; das Endothel ist geschwellt und getrübt; das Lumen demzufolge verengt und mit Blut gefüllt. Es scheint demnach, daß wir es mit der Bildung eines Keimgewebes zu tun haben, welches den durch mechanische Kompression entstandenen Thrombus ersetzt, sich später in ein wahres Bindegewebe umwandelt und schließlich zur Obliteration des Blutgefäßes führt.

Untersuchung des Gewebes auf Spirochäten: Kleinste Stückchen des Tumors der Vulva, speziell aus der Nachbarschaft der gummösen Ulceration herausgeschnitten, wurden für einige Tage in eine alkoholische Silbernitratlösung gebracht und einer reichlichen Wasserspülung unterworfen. Dann kamen die Stückchen für 24 Stunden bei Zimmertemperatur in die Flüssigkeit von van Ermenghem. Es folgte Spülung in destilliertem Wasser und Einschluß in Paraffin. Die mikroskopische Untersuchung erlaubt, in einigen Schnitten die deutlichen Formen der schwarz gefärbten Spirochäten festzustellen.

Die Vergrößerung der kleinen Labien, die von mir im Jahre 1915 festgestellt wurde, und die trotz der spezifischen Behandlung bestehen blieb und nach den Angaben der Patientin schrittweise stärker wurde, wurde unzweifelhaft begünstigt durch die oben erwähnte gummöse Ulceration des Vulvareinganges, welche ebenso wie die chronische Entzündung die Entwicklung der Elefantiasis der Schamlippen mitbewirkt hat. An anderen Entzündungen oder chronischen Hxperämien, wie sie für die Elefantiasis der Schamlippen als ursächliche Momente erwähnt werden, hat unsere Patientin nicht gelitten und leidet auch jetzt nicht daran, mit Ausnahme der syphilitischen Infektion, welche die einzige unzweifelhafte Ursache des Beginnes und der Entwicklung



dieses pathologischen Zustandes der Vulva war. Die Veränderungen an der Vulva, welche wir heute sehen, begannen nach 1914, und zwar auf den kleinen Schamlippen, dort wo der Prädilektionssitz des Primäraffektes und der verschiedenen sekundären Erscheinungen ist, welche vielleicht den Boden für die jetzt bestehenden Veränderungen vorbereiteten. Andere Infektionen, welche vielleicht die Entwicklung des beträchtlichen Volumens des Tumors der Vulva veranlassen oder hätten unterstützen können, hat die Kranke nicht gehabt, und die können also nicht in Betracht kommen. Die Kranke hat nie eine Gonorrhöe gehabt, und, wenn man auch nicht leugnen kann, daß die gonorrhoische Infektion solche Veränderungen verursachen kann, so scheint es doch, als ob diese Veränderungen, im Gegensatze zu dem Verhalten bei der Syphilis, eher an den männlichen Geschlechtsteilen vorkommen und dort elefantiastische Veränderungen verursachen. Während meiner langen Berufslaufbahn habe ich nie Gelegenheit gehabt, auch nur einen einzigen Fall von Elefantiasis des Penis und des Scrotums bei einem Syphilitiker zu sehen. Das einzige Beispiel von Elefantiasis des Penis und des Scrotums, welche ich sah, betraf einen Gonorrhoiker mit Harnröhrenverengerung. Dagegen haben die vielen Tausende von gonorrhoischen Frauen, die ich untersucht und behandelt habe, nie das klassische Bild von Elefantiasis der Vulva gezeigt. Die Gonorrhöe bietet also einen günstigeren Boden für die Entwicklung dieser pathologischen Zustände an den männlichen Geschlechtsorganen als an denen des Weibes, und die Fälle von Elefantiasis des Penis und des Scrotums, wie sie von Weiss und De Amicis mitgeteilt sind, betreffen Gonorrhoiker mit starken Harnröhrenverengerungen.

Nach diesen eingehenden Auseinandersetzungen glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß bei dem von uns beschriebenen Falle die Volumenzunahme der Schamlippen verursacht wurde von der syphilitischen Infektion, da unsere Kranke keine Entzündung irgendwelcher anderen Art aufgewiesen hat. Sicherlich wurden während der sekundären Manifestationen die kleinen Labien prädisponiert für die Elefantiasis, welche in ihrem Verlaufe durch die gummöse Infiltration der Vulva begünstigt wurde und sich schließlich definitiv ausbildete.

Der mikroskopische und histologische Befund, der Nachweis der Spirochaeta pallida in den Präparaten aus dem Material der Ulceration der Vulva und in den Schnitten des excidierten Tumors beweisen, daß die krankmachende Fähigkeit der syphilitischen Infektion auch nach dem langen Verlaufe noch nicht erloschen war. Diese latente lokale Aktivität äußerte sich bei Beginn durch ein einfaches hartes Ödem der kleinen Labien; dieses nahm nach und nach immer mehr zu, um schließlich einen elefantiastischen Zustand an den Schamlippen unserer Patientin zu bilden.



(Aus der Universitätsklinik und -poliklinik für Hautkrankheiten München
[Direktor: Professor Dr. Leo Ritter von Zumbusch].)

Zur Frage der Epidermolysis bullosa hereditaria.

Von
Dr. **Julius K. Mayr** und **R. Katz**, Medizinalpraktikant.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. November 1921.)

Zwei Fälle von Epidermolysis bullosa hereditaria, die wir an unserer Klinik beobachten konnten, gaben uns Gelegenheit, zu einigen Fragen in der Genese dieses Leidens Stellung zu nehmen.

Es handelte sich um zwei Geschwister, ein 4jähriges Mädchen und einen 8 Monate alten Knaben. Die Eltern der beiden Kinder sind gesund, zeigen keine irgendwie gearteten Hautveränderungen noch Hemmungsmißbildungen. Sie sind weder blutsverwandt, noch ist ihnen von einem ähnlichen Leiden in der Familie bekannt. Bei beiden Kindern ist das Auftreten von Blasen bereits in den ersten Lebenstagen (Knabe mit 5, Mädchen mit 7 Tagen) in Erscheinung getreten, und zwar zuerst im Gesicht. Erst allmählich wurden die Extremitäten befallen. Die Intensität der Blasenaussaat ist verschieden, ohne an bestimmte äußere Gelegenheiten oder Temperaturschwankungen gebunden zu sein. Dagegen wird von der Mutter betont, daß sich die Blasen mit Vorliebe im Anschluß an Traumen einstellen. Von irgendwelchen subjektiven noch objektiven Beschwerden ist die Entstehung von Blasen nicht begleitet. Die Kinder sind weder mißmutig, noch wurde bei ihnen Fieber beobachtet.

Das Mädchen ist seinem Alter entsprechend entwickelt. Die Gesichtsfarbe ist etwas blaß. Das Kind macht einen sehr aufgeweckten, intelligenten Eindruck. Nach Angabe der Mutter seien vereinzelt auch Blasen im Mund aufgetreten. Von uns wurden jedoch solche nie beobachtet, noch lassen sich Residuen auf der Mundschleimhaut feststellen. Die Zähne sind zum größten Teil ihres Schmelzes beraubt. Unter unserer Beobachtung sind bei dem Kind von Blasen befallen worden: Kopf, Gesicht, Extremitäten, ganz vereinzelt der Nacken und Bauch. Die Blasen entstehen auf nicht geröteter Haut, besitzen zunächst meist klaren, serösen Inhalt, der jedoch häufig innerhalb weniger Tagesstunden eitrig wird. Die Größe ist sehr verschieden und kann bis zu Markstück betragen. Besonders stark waren und sind stets Gesicht, Ohren, Gegend der Knöchel, der Knie, der Finger und Zehen befallen, in der Hauptsache die sogenannten Prädilektionsstellen. Die Haut fühlt sich weich an, ist elastisch und weist an mehreren Stellen zarte, zum Teil depigmentierte Atrophien auf. Diese entsprechen weder an Zahl noch an Ausdehnung der Blasenaussaat. Pigmentationen fehlen. Auch durch unsere ausgedehnten Höhensonnenbestrahlungen konnten solche nicht hervorgerufen werden. Außer intakten Blasen sieht man allenthalben krustöse Auflagerungen, die zum Teil von einem schmalen, rötlichen Hof umgeben sind. Sie sind meist noch von einer Epithelkrause umrandet, die auf eine Entstehung aus Blasen hinweist. An den Stellen, an denen die Krusten bereits abgefallen sind, beobachtet man einen geröteten



Grund. Vereinzelt findet man auch intakte, eingetrocknete Blasen ohne entzündlichen Hof. Die Heilungstendenz dieser verschorften Stellen ist ziemlich gering. Besonders reichliche krustöse Auflagerungen fanden sich zeitweise am Kopfe, die aber ohne Narbenbildung, bzw. Läsion der Kopfhaare abgeheilt sind. Die Fingernägel erscheinen matt, im übrigen aber ohne Defekterscheinungen. Dagegen ist der große Zehennagel des rechten Fußes zu einer unförmigen, kompakten Hornmasse zusammengeschmolzen, auch an einigen anderen Zehennägeln zeigen sich geringe Verdickungen. Handteller und Fußsohlen waren niemals von Blasen befallen. Von irgendeiner Symmetrie in der Blasenbildung kann nicht gesprochen werden, da sich diese auf beide Seiten mehr oder weniger unregelmäßig verteilen. Die Wassermannsche Reaktion ergab ein negatives Resultat. Die bisherige Behandlung, die vor allem symptomatisch durch Salbenverbände u. dgl. vorging, erwies sich als zwecklos. Andere Methoden, die wir noch zur Anwendung brachten, sind noch zu kurz, um zu einem Urteil zu berechtigen. Im Blut fanden sich, abgesehen von 10% Eosinophilen keine Veränderungen. Der Blaseninhalt erwies sich stets, auch im eitrigen Stadium, als steril. Mikroskopisch bot er keine Besonderheiten. Makroskopisch intakte Haut war auch mikroskopisch ohne Veränderungen. Die histologische Untersuchung einer 1 Tag alten Blase ergab vollständige Abhebung der Epidermis von der Unterlage, im übrigen keinen pathologischen Befund.

Artifizielle Blasenerzeugung gelang in keinem Falle, auch nicht mit den ausgesuchtesten Methoden. Durch starkes Reiben wurde die Epidermis nur abgeschilfert. Gefrieren mit Chloräthyl (6 Sekunden) sowie Wärme von 60° (Wasser in einem Reagensglas) erzeugte nach etwa 12 Stunden Blasen. Das Nikolskysche Phänomen war mechanisch nicht auszulösen, dagegen durch Wandern der Blasen angedeutet.

Der Knabe bot im allgemeinen die gleichen Symptome wie seine Schwester. Auch er war an den gleichen Stellen mit Blasen, bzw. Krusten bedeckt. Der Kopf und die Mundschleimhäute waren frei von Blasen, dagegen das Gesicht ebenfalls stark befallen. Worin er sich jedoch absolut von seiner Schwester unterschied, war, daß wir bei ihm nirgends Andeutungen von Narben oder überhaupt Atrophien, weder Pigmentationen noch Depigmentierungen fanden, desgleichen waren sämtliche Nägel glatt, glänzend, ohne irgendwelche Deformitäten, obwohl sich auch hier in deren Umgebung zeitweise Blasen befanden [1]).

Artifizielle Blasenerzeugung gelang in einem Falle bei ihm durch einfaches Reiben nach einigen Stunden: Eine Probeexcision wurde von seiten der Mutter nicht gestattet.

Zusammenfassung: Fall 1. Epidermolysis hereditaria (offenbar recessiver Vererbungstyp) bei einem 4jährigen Mädchen. Keine Blutsverwandtschaft der Eltern. Diese sind sowie die Ascendenz frei von dem Leiden. Mäßig stark ausgebildete, aber deutliche Dystrophie. Nagelveränderungen. Keine Symmetrie der Blasenbildung. Keine Intensitätsschwankungen im Sommer oder Winter. Keine artifizielle Blasenerzeugung.

Fall 2. Epidermolysis hereditaria bei dem 8 Monate alten Bruder des Mädchens. Nirgends Anhaltspunkte für Atrophien. Keine Nagelveränderungen. Keine Symmetrie der Erscheinungen. Artifizielle Blasenerzeugung.

Wir finden demnach in einer Familie beide Formen der Epidermo-

[1]) Wir erfahren nachträglich, daß vor einigen Monaten an einem Nagel Dystrophien bestanden haben. Diese haben sich demnach wieder vollständig zurückgebildet, ohne irgendwelche Veränderungen zu hinterlassen.



lysis hereditaria. Abgesehen von den dystrophischen Erscheinungen waren beide Fälle in der Ausdehnung, dem Aussehen, dem Sitz der Blasen identisch. Auch der Vererbungsmodus war selbstverständlich der gleiche.

Bevor wir uns der Frage zuwenden, ob die beiden Formen, einfache und dystrophische, einer Krankheit zugehören oder als wesensfremd zwei verschiedene Erkrankungen dokumentieren, wollen wir noch zum Problem der künstlichen Blasenerzeugung Stellung nehmen. Wir wollen durch unsere Technik der Blasenerzeugung versuchen, den Verhältnissen Rechnung zu tragen, die voraussichtlich in Wirklichkeit zur Auslösung von Blasen beitragen. Bei unserem einen Falle war es durch keine Art von Streichen oder Reiben möglich, solche hervorzurufen. Dagegen kam es durch heftigen Druck zu einer momentanen Abschilferung der Oberhaut. Bei dem Knaben wurde durch einfaches Streichen, das 1 Minute durchgeführt wurde, bewirkt, daß an der Stelle der Einwirkung am nächsten Tage eine Blase aufgetreten war. Auch hier gelang eine weitere artifizielle Blasenerzeugung nicht mehr. Eine besondere Technik beim Auslösen von Blasen anzuwenden, halten wir deshalb für überflüssig, da diese in keiner Weise der Wirklichkeit entsprechen würde. Wenn, wie wir bei unseren beiden Kindern beobachten konnten, besonders das Gesicht stark in Mitleidenschaft gezogen war, so wird der Grund zu dieser Erscheinung doch kaum darin zu suchen sein, daß hier ein stärkerer oder besonders gearteter Druck zur Einwirkung kam. (Das Kind wurde außerdem beobachtet, ob es etwa die Gewohnheit hätte, im Gesicht zu reiben, ohne daß eine derartige Unsitte sich hätte feststellen lassen.) Das Gesicht ist doch wohl ein Körperteil, der von jedem besonders geschont wird und auch unschwer geschont werden kann und vor einem überflüssigen Druck oder Stoß tunlichst behütet wird. Man hat nun, um die mechanische Entstehung der Blasen als gesichert anzusehen, — denn es wurde von verschiedenen Autoren auf die Unmöglichkeit, stets Blasen zu erzeugen, hingewiesen — deren Lokalisation betont. Diese Lokalisation war auch bei unseren Patienten vorhanden. Wie kommt es aber, daß einerseits sichtlich Blasen auf mechanischer Grundlage entstehen können und andererseits artifizielle Insulte, ausgeführt, um Blasen zu erzeugen, wirkungslos bleiben? Wie die Blasen überhaupt zustande kommen, ist immer noch unklar. Die anatomische Untersuchung der bekannten Fälle hat uns kein eindeutiges Resultat gegeben, und auch die Befunde, die uns die leichte Ablösbarkeit der Epidermis von ihrer Unterlage erklärlicher machen würden, wie Verminderung oder Schwund des elastischen Gewebes, konnten nur vereinzelt erhoben werden. Wir werden uns daher der Ansicht derjenigen Autoren anzuschließen haben, die den Ursprung der Erkrankung nicht in der Haut selbst, sondern in einer abnormen Reaktion der Hautgefäße suchen, etwa im Sinne einer Angioneurose.



So hat Stühmer auf eine gewisse Ähnlichkeit mit anderen Krankheitszuständen hingewiesen, wie Herpes zoster, Dermatitis herpetiformis, Blasenbildung bei der Syringomyelie, die als Folgeerscheinungen eines abnormen Reizzustandes der für die Regulation der Vasomotoren einschlägigen Nervenzentren anzusehen sind. Wir finden außerdem bei der Epidermolysis nicht selten anderweitige Störungen, die auf eine Labilität des Vasomotorentonus hinweisen. So berichtet Stühmer über 2 Fälle mit schweren Störungen der Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion, Linser fand Abblassen und vollständiges Weißwerden der Finger auf geringe Wärmereize hin, blaurote Verfärbung bei Abkühlung, echte Raynaudsche Krankheit, Gangrän eines Fingers nach geringfügigem Trauma. Wir finden in der Literatur dreimal als Begleiterscheinung Hyperidrosis angegeben. Blumer sah ausgesprochenen Dermographismus, Morley erwähnt von einem Fall, bei dem die Haut auch bei warmem Wetter cyanotisch und kalt war. Die These von der abnormen Reaktion der Hautgefäße macht uns auch die Erscheinung von der Unmöglichkeit, in manchen Fällen künstlich Blasen hervorzurufen, einigermaßen erklärlich. Es wäre demnach eine künstliche Blasenerzeugung nur dann zu erwarten, wenn der äußere Insult in einem Augenblick eingreift, in dem ein abnormer Reizzustand der Hautgefäße besteht. Die Frage, ob dieser Reizzustand zentral bedingt oder ob er direkt in den Capillaren ruht, kann zunächst nicht entschieden werden. Die Untersuchungen von Hagen haben nämlich gezeigt, daß den Capillaren die Fähigkeit innewohnt, unabhängig vom Arterienvenensystem ihr Lumen zu verändern. Sie können sich auf mechanische, thermische, chemische Reize erweitern, dagegen sind elektrische Reize ohne direkten Einfluß. Nach Hagen bilden Capillaren und umgebendes Gewebe eine funktionelle Einheit mit gemeinsamer Regulation. Der Zustand der Haut, der Vorbedingung für das Zustandekommen von Blasen ist, kann demnach direkt in den Capillaren liegen, ohne durch nervöse Einflüsse bedingt zu sein. Wir würden eine künstliche Blasenerzeugung nur dann zu erwarten haben, wenn das mechanische Moment in dem Augenblicke eingreift, in dem dieser abnorme Zustand besteht. Ein derartiger Zustand wird Schwankungen unterworfen sein. Zu dem Zustandekommen einer klinisch in Erscheinung tretenden Epidermolysis bullosa werden wir daher folgende Faktoren benötigen: Die Anlage zu einer temporären „Blasenbereitschaft" der Haut, die durch einen besonderen Reizzustand der Capillaren oder der Gefäßnerven oder durch beides hervorgerufen wird (= ein erbliches Moment), und ein mechanischer, von außen wirkender Insult, der in dem Augenblick und an der Stelle eintrifft, an denen der nötige Reizzustand besteht. Wir befinden uns hier im Gegensatz zu Stühmer, der den krankhaften Reizzustand für eine gleichbleibende Größe hält. Da jedoch organische Läsionen

weder nachgewiesen noch wahrscheinlich sind, dürfen wir wohl annehmen, daß dieser Reizzustand seinerseits wie der durch andere Einflüsse, wie z. B. innere Sekretion, Sympathicus, verändert wird, und nicht als unveränderliche Größe bestehen bleibt. Da nun leichte Insulte wohl ständig auf den Körper treffen, wird es auch stets zur Blasenbildung kommen müssen, wenn die übrigen Vorbedingungen bei einem Menschen gegeben sind. Unser artifizielles, gewolltes Eintreffen, das im Vergleich zur Wirklichkeit doch nur einen Bruchteil einnimmt, kann daher unter Umständen zu einem Zeitpunkt einwirken, der ungeeignet ist. Je weniger Blasen zu beobachten sind, desto seltener wird sich voraussichtlich die Haut in diesem Zustand der „Blasenbereitschaft" befinden. So konnten wir bei einem unserer Fälle einmal eine Blase erzeugen, während dies später nicht mehr gelang. Das Versagen eines Reibens in bezug auf das Auftreten einer Blase dürfte demnach nicht in einer quantitativ zu geringen oder qualitativ andersgearteten Mechanik zu suchen sein. Ebensowenig auch darin, wie Siemens eventuell für möglich hält, daß eine allgemeine Neigung zu traumatischer Blasenbildung in manchen Epidermolysisfällen nur in frühester Jugend bestehe, während später nur mehr an den bereits als Folge des Leidens atrophisch gewordenen Hautstellen die krankhafte Disposition vorhanden bleibt. (Siemens konnte nämlich in einem Falle an atrophischen Stellen sehr leicht Blasen provozieren, während dies an normalen Stellen nicht gelang, eine Erscheinung, die bisher noch nicht beobachtet war.)

Wie oben bereits erwähnt, besteht ein gewisses Mißverhältnis zwischen der Zahl der Blasen und der der atrophischen Stellen. Wir wissen überhaupt nicht, warum es in einem Teil der Fälle zur Dystrophie kommt, in dem anderen nicht. Da der Sitz der Blasenbildung unter der Epidermis bzw. in derselben, — beide Möglichkeiten wurden bekanntlich gefunden — noch nicht für die Entstehung einer Atrophie eine Erklärung angibt, so hat man Blasenbildung und Atrophie als zwei nebeneinander bestehende Symptome einer Krankheit angesehen; ein Teil der Autoren hat die Formen, die beide Symptome aufwiesen, von der einfachen Epidermolysis bullosa getrennt und als Krankheit für sich bezeichnet. Zum Beweise, daß es sich tatsächlich um zwei Krankheiten handelt, hat Siemens aus der Literatur zwei Tabellen zusammengestellt, aus denen die Übereinstimmung von Epidermolysis bullosa simplex und intraepidermoidaler Blasenbildung sowie der Epidermolysis dystrophica und subepidermoidaler Blasenbildung hervorzugehen scheint. Es lassen sich demnach zwei Formen herausstellen, die sich durch mehrere verschiedene Symptome unterscheiden. Wir finden in der einen Tabelle 3 Fälle von histologisch untersuchter einfacher Epidermolysis, die alle 3 akantholytische Blasenbildung aufweisen. Läßt sich nun aus diesen Fällen tatsächlich einwandfrei ersehen, daß es sich



um reine Akantholysen gehandelt hat? Columbini schreibt: „Die Blasendecke besteht ausschließlich aus Hornschicht, der Grund der Blase wird durch das Rete Malpighi gebildet. Bei der Blasenbildung stellenweise eine mehr oder weniger vollständige Bloßlegung der Cutis.“ Soweit sich aus der etwas widersprechenden Angabe entnehmen läßt, handelt es sich keineswegs um eine reine intraepidermoidale Blase; denn die Bloßlegung der Cutis kann nur im Sinne einer Trennung von Epidermis und Cutis gedeutet werden, zum mindesten besteht die Möglichkeit, daß ein Mischfall vorgelegen hat. Beim Fall Elliot lesen wir, daß am Blasengrunde Teile des Stratum epitheliale eine mehr oder weniger kontinuierliche Schicht bilden und die Spaltung tief im Stratum spinosum liegt. Soweit die Beschreibung erkennen läßt, handelt es sich möglicherweise ebenfalls um keine reine Akantholyse; denn der Hinweis auf eine mehr oder weniger kontinuierliche Schicht kann nur so gedeutet werden, daß stellenweise die Cutis bloßliegt. Der Fall Blumer zeigt die Blasendecke an circumscripten Stellen nur corneal, meist aber das Rete in dicker Lage anhaftend. Auch hier ist die Möglichkeit nicht absolut ausgeschlossen, daß das ganze Rete an der Blasendecke hängt, da die Dicke der Lage nicht angegeben ist. Die 3 angeführten Fälle der Tabelle II sind demnach wohl nur sehr bedingt maßgebend, abgesehen daß sie im Vergleich zur publizierten Literatur sehr dürftig sind.

Wie liegen nun die Verhältnisse bei der Tabelle über die dystrophische Form bzw. der subepidermoidalen Blasenbildung? Siemens bringt hier 10 Fälle, die histologisch untersucht sind. Die Fälle 1, 4, 8 und 10 lassen es möglich erscheinen, daß neben einer vollständigen Epidermisauflösung auch akantholytische Blasenbildung vorliegt, da sich an diesen Stellen überall am Blasengrund Reste von Epithelleisten finden, die auch als Teile der Malpighischen Schicht betrachtet werden können. Siemens sieht sie ausschließlich für Epithelreste an, die mit Schweißdrüsenausführungsgängen oder Follikeln in Verbindung stehen. Sie sind zum mindesten für eine akantholytische Blasenbildung ebenso beweisend, wie die Fälle 2 und 3 der vorherigen Tabelle für eine solche. Wir müssen ja bedenken, daß von all diesen Untersuchern kein spezielles Augenmerk darauf gerichtet war, ob etwa beide Arten von Blasenbildung nebeneinander vorhanden waren, oder ob sich Übergangsformen fanden. Die Fälle Adrian, Bettmann, Engman und Mook, die Siemens wegen zu „ungenauer“ Untersuchung nicht in seine Tabelle aufgenommen hat, sind zum Teil auch nicht ungenauer beobachtet als die aufgenommenen. Diese Fälle entsprechen nicht der Hypothese von Siemens. Ferner fand Stühmer bei einem Fall, der klinisch der einfachen Form angehörte, vollkommene Ablösung der Epidermis von ihrer Grundlage. Er wird von Siemens überhaupt als zur Epidermo-

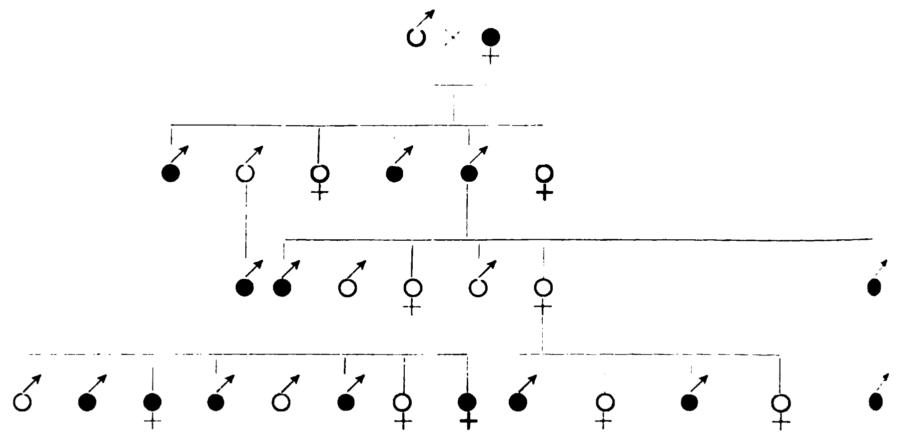


lysis bullosa hereditaria gehörend angezweifelt, weil „die bevorzugte Lokalisation der Blasen sich hier besonders am Rücken vorfand, die Nägel ohne Veränderungen waren und mechanische Blasenprovokation nicht gelang". Daß die Nägel ohne Veränderungen waren, kann unmöglich gegen diese Diagnose sprechen. Dies würde eben im Sinne einer Epidermolysis simplex zu deuten sein. Die Nichtauslösbarkeit von Blasen spricht ebenfalls nicht gegen eine Epidermolysis. Siemens hebt ja selbst hervor, daß eine solche nicht immer möglich ist. Das Moment der Vererbung war noch dazu im Falle Stühmers einwandfrei gegeben. Es handelte sich demnach wohl um einen Fall einer nicht dystrophischen Epidermolysis, der vollständige Epidermisablösung aufwies. Linser hat 2 Fälle mit Atrophie und Nagelveränderungen veröffentlicht, die demnach der dystrophischen Form angehören; der Sitz der Blasen (histologisch untersucht!) war das Stratum Malpighi. Bei der älteren Blase lag nur eine ganz dünne, kaum unter der Leukocytenansammlung erkennbare Lage von schlecht gefärbten Epithelien auf dem Papillarkörper. Auch die Decke der Lage erhielt nur wenige Lagen kernhaltiger Epithelien. Also intraepidermoidale Blasenbildung bei 2 Fällen von Epidermolysis simplex. Der Fall Nobl ließe sich ebenfalls gegen die Beweisführung von Siemens anführen. Besonders instruktiv sind die Fälle 2 und 4 von Sakaguchi, bei denen sich die Blasen an der Randpartie eine Strecke weit innerhalb der Epidermis fortsetzen, so daß gleichsam eine Bucht innerhalb der Stachelschicht entsteht. Ähnliche Verhältnisse schildert Beck. Bei beiden handelt es sich um eine dystrophische Form mit Nagelveränderungen.

Uns scheinen die beiden von Siemens zusammengestellten Tabellen nicht den sicheren Beweis zu erbringen, daß ein irgendwie zu verwertender regelmäßiger Zusammenhang zwischen dem Sitz der Blasen und der Form der Erkrankung besteht. An sich schon nicht in allen Fällen in der Beweiskraft zwingend, sind sie, namentlich bei der einfachen Epidermolysis, so gering, daß eine statistische Verwertung schon aus diesem Grunde kaum angängig sein dürfte, namentlich im Hinblick auf die große Anzahl der publizierten Fälle. Wie wir ferner sahen, lassen sich den Fällen von Siemens eine nicht geringe Zahl von Veröffentlichungen gegenüberstellen, die ebenfalls genau untersucht, ein wesentlich anderes Bild geben. Siemens konnte selbst bei einem Fall, der der dystrophischen Form angehörte, bei einer auf gesunder Haut provozierten Blase eine Ablösung unterhalb der Keratohyalinschicht feststellen, einen Befund, den er selbst als histologisch und pathogenetisch bemerkenswert hinstellt. Es handelt sich hier auch zweifellos um eine sehr interessante Tatsache, die uns den Beweis erbringt, daß epidermolytische und akantholytische Blasenbildung bei dem gleichen Individuum nebeneinander vorkommen können.



Siemens hat die Frage der Vererbung bei der Epidermolysis einer eingehenden Bearbeitung unterzogen. Er kommt bei der Durchsicht des bekannten Materiales zur Aufstellung zweier Formen, die einem dominanten bzw. recessiven Vererbungstyp entsprechen. Die Epidermolysis dominans und die Epidermolysis recessiva decken sich nach ihm nun weitgehend, aber keinesfalls vollständig mit den klinisch zu sondernden Gruppen der Epidermolysis simplex und Epidemolysis dystrophica. Wir haben bereits oben versucht darzutun, daß eine klinisch-histologische Trennung der beiden Gruppen auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials gezwungen erscheint, und daß sich so weitgehende Schlüsse, wie sie sich aus einer strengen oder doch wenigstens meist gegebenen Scheidungsmöglichkeit feststellen ließen, nicht gestatten. So weit man sich bisher mit der Art des Vererbungstypes der Epidermolysis befaßt hat, wurde sie als ein auf dominanter Grundlage bemerkbares Leiden betrachtet. Valentin führt in seiner Veröffentlichung einen Stammbaum an (Abb. 1). Also ein Elter und die Hälfte der Kinder krank.



Stammbaum nach Valentin (Arch. f. Dermatol. u. Syph. 78, 1906).

Der kranke Elter dürfte demnach heterozygot gewesen sein. Nun zeigt dieser Stammbaum insofern etwas von der Regel Abweichendes, als zwei Mitglieder der Familie, obwohl sie selbst das Leiden nicht zeigten, trotzdem offensichtlich die Krankheit auf ihre Nachkommen vererbt haben. Bevor wir auf diese merkwürdige Erscheinung näher eingehen werden, wollen wir kurz die Frage der recessiven Vererbung streifen. Seltene Leiden lassen uns am besten die Einflüsse der Blutsverwandtschaft erkennen, indem naturgemäß abnorme Anlagen innerhalb eines Familienkomplexes durch väterliche und mütterliche Genen manifest werden können, worauf Lenz zuerst eingehend hingewiesen hat. Zweifellos gibt es Fälle von Epidermolysis hereditaria, die recessiv vererbt werden, und bei denen daher — das Leiden ist ja relativ selten — die Einflüsse der Konsanguinität der



Eltern in Erscheinung treten. Es ist das Verdienst von Siemens, auf diese Fälle, die keineswegs spärlich sind, aufmerksam gemacht zu haben. Diese Fälle decken sich aber nicht — wenigstens nicht mit einer entsprechenden Regelmäßigkeit — mit denen der dystrophischen Form bzw. einer subepidermoidalen Blasenbildung. Auf die negativen Zusammenhänge der beiden letzteren ist bereits ausreichend hingewiesen. Es können sich demnach auch die drei Symptome — Recessiv, Dystrophie und Sitz der Blasen unter der Epidermis — nicht decken. Wie steht es nun mit der Frage eines Zusammenhanges zwischen recessiver Vererbung und Dystrophie bzw. recessiver Vererbung und Art der Blasenbildung? Siemens führt unter seinen 10 Fällen 5 an, die wohl eindeutig recessiv und dystrophisch sind. Bei weiteren 20 Fällen aus der Literatur, die voraussichtlich, weil das Leiden bei Geschwistern auftritt, ebenfalls recessiv vererbt wurden, fanden sich bei 19 Nagelveränderungen oder andere Symptome von Dystrophie angegeben. Im übrigen gibt Siemens selbst an, daß er unter dystrophischen Epidermolysisfällen 14 mal (es kommen nach der Zusammenstellung von Sakaguchi noch weitere 2 hinzu) vermuten mußte, daß es sich ob des Befallenseins von mehreren Familienmitgliedern um ein dominantes Leiden gehandelt hat. Unser einer Fall, bei dem Recessiv und einfache Form vorhanden war, kommt nach dieser Richtung ebenfalls hinzu. Dieses an sich für die zu beweisende Übereinstimmung höchst unsichere Resultat, das etwa 1 : 1 steht, würde dadurch noch weiter entwertet werden, wenn wir von der Epidermolysis hereditaria noch eine Epidermolysis non hereditaria abgrenzen würden, was Siemens befürwortet. Der Grund dazu wäre seiner Ansicht nach dadurch gegeben, daß in manchen Fällen weder Blutsverwandtschaft der Eltern (obwohl danach gefragt wurde) noch ein Auftreten bei mehreren Geschwistern oder Familienmitgliedern beobachtet wurde. Wir würden eine derartige Abgrenzung nicht für vorteilhaft halten, da uns ja die ganze Frage der recessiven Vererbung verständlich machen soll, warum an sich vererbbare Leiden in vielen Generationen nicht augenscheinlich werden, um plötzlich wieder, eben durch das Zusammentreffen zweier kranker Erbanlagen manifest zu werden. Wenn wir nun bei den Patienten nach dem Vorkommen des gleichen Leidens in der Ascendenz fragen, so bekommen wir schon deshalb häufig eine negative Auskunft, weil sich die Leute höchst selten an mehr als an vier Ahnen erinnern können. Es ist ferner absolut unnötig, daß Konsanguinität der Eltern bei einem auch seltenen Leiden vorliegt. Wir wissen ja, daß die Erde ein Vielfaches ihrer Bewohner aufweisen müßte, wenn nicht bei jedem ein Ahnenverlust vorhanden wäre. Also Ehepartner, die schon längst nicht mehr über einen Verwandtschaftsgrad orientiert zu sein brauchen, können, weil sie eine gemeinsame krankmachende Anlage besitzen,

kranke Kinder erzeugen. Es ist überhaupt nicht notwendig, daß beide irgendwann einmal gleiche Ahnen gehabt haben. Denn die ganze Frage der Blutsverwandtschaft soll uns ja nur auf die Gefahren der Inzucht aufmerksam machen, aber sie kann niemals eine Conditio sine qua non in der Erblichkeitsthese seltener Krankheiten sein, ebensowenig wie das Auftreten mehrerer kranker Geschwister. Wir brauchen also die Hilfsgröße einer nicht erblichen Form der Epidermolysis hereditaria nicht. Diese würde uns in der ganzen Beurteilung der Krankheit nur neue Schwierigkeiten bringen, ohne uns mehr zu geben, als Fälle, die sich in kein Schema einreihen lassen, erklärlicher zu machen. Denn die Diagnose der Epidermolysis wird ja auf eine erbliche Genese gestützt. Eine nicht erbliche Form würde demnach den ganzen Krankheitsbegriff umstoßen. Denn daß diese Fälle nicht erblich sind, läßt sich in keiner Weise beweisen. Daß sie erblich sein können, kann nicht widerlegt werden. Denn da sie klinisch absolut zur Epidermolysis hereditaria gehören, müssen wir sie als vererbt auffassen, auch wenn in dem einen oder anderen Fall die Vererbbarkeit nicht in die Augen springt. Mangelnde Blutsverwandtschaft und solitäres Auftreten in einer Familie widerlegen eine solche nicht.

Es erhebt sich nun die Frage, dürfen wir zwei Krankheiten als wesensfremd ansehen, nur aus dem Grunde, weil sie einem verschiedenen Vererbungstyp folgen. Wir erwähnten bereits den Fall Valentin, in dem eine an sich dominante Anlage plötzlich in einer Generation verschwand, um in den nächsten wieder manifest zu werden. Plate sucht die Erklärung zu dieser Erscheinung darin, daß das an sich harmlose Leiden in dieser Familie bei einigen Personen in sehr leichtem Grade auftrat. Diese Erklärung klingt deshalb nicht ganz beweisend, weil wir doch annehmen müssen, daß in Fällen, in denen ein Stammbaum aufgestellt wird, aufs genaueste auch nach leichten Formen, die vielleicht von Laien übersehen werden können, geforscht wird. Gerade da, wo wir ein manifestes Leiden erwarten, wird sicher nach den kleinsten Andeutungen davon gefragt worden sein. Nehmen wir an, wir würden in diesem Falle die Ascendenz nicht kennen, weil es sich zum Beispiel um Waisenkinder handelt, so werden wir den klinisch einwandfreien Fall von Epidermolysis bullosa, da in einer Generation mehrere Geschwister erkrankt waren, nur unter dem Gesichtswinkel einer recessiven Vererbung verstehen. Ferner gibt es Fälle von Haararmut, die dominant vererbt werden (Fischer), und solche, die klinisch dieser entsprechen, die einem recessiven Vererbungstyp folgen (Löwy und Wechselmann). Die Dominanz gewisser Hemmungsmißbildungen kann gar nicht selten latent bleiben und dann als recessiv angesehen werden, wie z. B. der Stammbaum von Hypospadie (Lesser) erkennen läßt. Intensitätsschwankungen desselben Erbfaktors können nament-



lich dann zu falschen Schlüssen veranlassen, wenn es sich um kleine Stammbäume oder überhaupt um solitäre Fälle handelt. Derartige Stammbäume mit dominanter Vererbung, die in manchen Generationen gleichsam als recessiv erscheinen, lassen sich reichlich aus der vorhandenen Literatur anführen. Die Erscheinung der Retinitis pigmentosa ist zuweilen typisch dominant, in der Regel aber ebenso typisch recessiv (Nettleship). Nettleship hebt hervor, daß gerade die größten Stammtafeln der Krankheit dominant sind, während die recessive Form an sich häufiger ist. Man hat bisher trotz dieser Verschiedenheit in dem Vererbungsmodus keine zwei Formen unterschieden. Ebenso gibt es nach Nettleship einen dominanten Nystagmus, der nicht selten eine ganze Generation überspringt. Plate hat in diesen Fällen einen sogenannten Konditionalfaktor verantwortlich gemacht, dessen Fehlen trotz des Vorhandenseins eines dominanten Merkmals verhindert, daß letzteres manifest wird. Bei einigen Tierarten sehen wir einen Valenzwechsel als regelmäßige Erscheinung. Nach Plate zwingen die ganzen Tatsachen des Valenzwechsels, bzw. der sogenannten unvollkommenen Dominanz, zu der Auffassung, daß der recessive und der dominante Zustand nur auf verschiedener Wirkung desselben Genes beruhen und daher unter Umständen in demselben Organismus alternieren können. Mendes da Costa berichtet über einen Fall von Epidermolysis bullosa, der geschlechtsbegrenzt vererbt wurde, also demnach einem modifizierten Vererbungstyp folgte. Wir sehen somit schon aus diesen wenigen Beispielen, daß die Verhältnisse bei der Vererbung nicht immer durch die einfachen Begriffe dominant und recessiv erklärt werden können. Wir werden daher auch kaum berechtigt sein, zwei Krankheiten, die an und für sich gleiche Symptome zeigen, nur deshalb zu trennen, weil sie einem verschiedenen Vererbungstyp folgen.

Wir haben gezeigt, daß von einer verwertbaren Regelmäßigkeit in der Art der Blasenbildung bzw. in der Form der Erkrankung keine Rede sein kann, und daß sich ebensowenig Übereinstimmungen nach einer bestimmten Richtung in der Vererbung aufdecken ließen. Wir sehen im Gegenteil in der Durchsicht der bisher publizierten Fälle, daß die einzelnen Symptome der beiden Formen sich sehr häufig scheinbar wahllos kombinieren. So finden wir epidermolytische Blasenbildung in Gemeinschaft mit der einfachen Form, Akantholyse und Dystrophie, Epidermolysis und dominanten Vererbungstyp, einfache Form und Recessiv usw. Alle möglichen Kombinationen bestehen nebeneinander, und zwar nicht als Ausnahmen, sondern als die Regel. Können wir demnach überhaupt noch beide Formen als Syndrome verschiedener Krankheiten rechtfertigen? Rona und Bettmann haben noch als wesentlich für eine, nach Bettmann vorläufige, Trennung auf den Umstand hingewiesen, daß sich bisher noch keine erkrankte Familie





gefunden hat, in der die beiden Arten des Leidens zusammen konstatiert worden wären. Dieser Einwand ist durch spätere Publikationen illusorisch gemacht worden. Linser berichtet über 3 Fälle aus einer Familie, von der der eine der einfachen Form angehörte, während die anderen zwei Dystrophien aufwiesen. „Die Nägel sind bis auf geringe Reste verschwunden, sonst mehr oder weniger defekt und unregelmäßig.“ Bei einem der unserigen Fälle (der Bruder), die dem recessiven Vererbungstyp folgen, sind beide Formen nebeneinander vorhanden. Der Einwand, der etwa gemacht werden könnte, daß es bei der großen Jugend der nicht atrophischen Patienten noch nicht zur Narbenbildung gekommen wäre, wird dadurch widerlegt, daß wir in der Literatur eine große Anzahl von Kindern in den ersten Lebensmonaten kennen, die bereits deutliche Narbenbildungen und Nagelveränderungen gezeigt haben. Ferner erwähnt Sakaguchi, daß er unter seinen eigenen Fällen einmal in der gleichen Familie die beiden Formen der Krankheit gefunden hat (Fall 2 und 3).

Alle Versuche zu trennen, haben sich wohl als nicht hinreichend beweiskräftig erwiesen. Allen Formen gemeinsam ist die mechanische Auslösbarkeit der Blasen, bzw. als deren sichtbarer Ausdruck das Vorkommen von solchen an Prädilektionsstellen, das gute Allgemeinbefinden der Patienten, das die Erkrankung trotz aller Beschwerden, die dieselbe mit sich bringt, zu einem relativ harmlosen Leiden macht, der Beginn der Krankheit, der sich meist bis in die früheste Jugend verfolgen läßt. Wir sehen Pigmentationen und Depigmentationen neben unveränderter Haut, zarte Atrophien, grob sichtbare Narben und Stellen, die, trotzdem sie der Sitz von Blasen waren, vollkommen intakt erscheinen. Die Nägel können normal und glänzend, matt und leicht eingekerbt, rissig, defekt, verkümmert und abgefallen sein. Die Zähne erweisen sich teils als gesund, teils als des Schmelzes beraubt und teils ausgefallen. Die Kopfhaare sind dicht, spärlich oder durch mehr oder weniger ausgedehnte Vernarbungen zugrunde gegangen. Die Mundschleimhaut ist entweder frei von Blasen oder von Blasen befallen, mit und ohne Narbenbildung ausgeheilt. Die Histologie zeigt uns die Blasen subcorneal, im Rete sitzend, unter der Epidermis, nebeneinander, im gleichen Fall und in der gleichen Blase. Die Elastica ist intakt, verdrängt oder atrophisch. Überall die gleichen fließenden Übergänge, die sich kaum gegeneinander abgrenzen lassen. Und zum Schluß — der Ring schließt sich — ausgebildete Formen beider Art in einer Familie, sogar bei Bruder und Schwester. Wir müssen die These von der Wesensverschiedenheit fallen lassen. Wir müssen diese im Anschluß an die Autoren, die beide Arten zu einer Krankheit zählen, mit Wesensgleichheit übersetzen.



Beiträge zur Physiologie der Juckempfindung[1]).

Von
Dr. Stephan Rothman (z. Z. Gießen).

(Aus der Dermatologischen Abteilung der Graf Albert Apponyi-Poliklinik in Budapest [Vorstand Prof. Dr. L. Török].)

(Eingegangen am 15. November 1921.)

Zu den Fragen, die in ihrer Gesamtheit das Problem der Juckempfindung ausmachen, gehört an erster Stelle die Frage: Sind die bekannten, spezifischen Hautsinnesorgane, Tast-, Temperatur- und Schmerzsinn an der Entstehung des Juckens beteiligt?

Bevor Untersuchungen über diese Frage vorgenommen worden sind, ist eine gewisse Zusammengehörigkeit der Schmerz- und Juckempfindungen angenommen worden, und zwar auf Grund der Tatsache, daß bei ein und demselben pathologischen Prozesse ein kontinuierlicher Übergang von Jucken in Schmerz und umgekehrt beobachtet werden kann (Török). Dieser Zusammenhang ist experimentell durch Untersuchungen an Kranken mit partieller Empfindungslähmung erhärtet worden. Török hat als erster Patienten mit Lepra und Syringomyelie auf ihre Juckempfindlichkeit untersucht und gefunden, daß an analgetischen Hautbezirken kein Jucken ausgelöst werden kann, auch dann nicht, wenn der Tastsinn vollkommen intakt ist. Alrutz hat denselben Befund bei einem Fall von Rückenmarksblutung erhoben, Thöle bei Syringomyelie und Kiesow an der normalen Mundschleimhaut. Die Untersuchungen Alrutz' an hysterischen Individuen sind nicht überzeugend; dieser nach seinem Wesen schwankende und beeinflußbare Zustand gestattet keine sinnesphysiologischen Folgerungen.

Bei diesen Versuchen sind verschiedene juckerregende Mittel angewendet worden. Török, nach ihm Thöle, benützten das käufliche Juckpulver, ein „Jux"-Präparat, das aus den Haaren der Mucuna pruriens (De Candolle) dargestellt wird. Winkler arbeitete mit der schwingenden Stimmgabel, Alrutz mit punktueller, mechanischer Reizung, die bei passend abgestuftem Druck typisches Jucken hervorrufen kann. Ein historischer Überblick über die experimentelle Juckerzeugung findet sich bei Winkler.

Zu meinen Versuchen habe ich das Juckpulver gewählt, weil dieses

[1]) Vorliegende Arbeit steht auf der Grundlage der Freyschen Lehre vom spezifischen Schmerzsinn. Die Arbeiten Goldscheiders, der eigene Schmerzsinnesorgane nicht anerkennt, sind daher hier nicht berücksichtigt worden. (Zusammenfassende Darstellung siehe Goldscheider: Das Schmerzproblem. Verlag Springer, Berlin 1921.)

nach einer kurzen Stichempfindung — im Vergleich mit anderen experimentellen Juckreizen — ein intensives Jucken mit seinem vollen „psychischen Inhalt“ auslöst, so wie z. B. ein Insektenstich. Jedes andere Verfahren hat den Nachteil, daß der Reiz an einer zu kleinen Fläche einwirkt und die Intensität der erzeugten Empfindung zu gering ist. Die Qualität der „Stimmgabelempfindung“ und der durch die Alrutzsche Methodik gewonnenen Empfindung ist zwar von einer geschulten Versuchsperson als Jucken erkennbar; meine Versuchspersonen haben bei diesen Reizungsarten spontan nie Jucken, sondern „etwas sehr Unangenehmes“ angegeben.

Zur Prüfung unserer Frage sind auch Anaesthetica herangezogen worden, da diese die einzelnen Hautsinnesorgane in bestimmter Reihenfolge und zum Teil in verschiedenem Grade ausschalten. Török hat die Juckerregbarkeit bei Infiltrationsanästhesie geprüft und gefunden, daß in der Zeitspanne, in welcher der Schmerzsinn gänzlich aufgehoben ist, die Tastempfindungen aber noch auslösbar sind, Jucken nicht zustande kommt. Ich wiederholte diesen Versuch mit Oberstscher Anästhesie, zunächst um festzustellen, ob der künstliche Eingriff eine einwandfreie Sensibilitätsprüfung zuläßt.

Versuch 1. 12. I. 1919. Selbstversuch. Je 2 ccm 1 proz. Novocainlösung werden dem ulnaren und radialen Digitalnerven entsprechend in der Gegend des Metacarpophalangealgelenkes in den zweiten Finger der linken Hand eingespritzt. Nach 10 Min. verursacht ein Nadelstich keinen Schmerz, der Druck der Nadel aber wird noch deutlich empfunden. Ein starkes, ständiges Spannungsgefühl verleiht den Druckempfindungen einen eigentümlichen, fremdartigen Charakter. Parästhesien stören die Beobachtung. Juckpulver ist wirkungslos. In der 30. Min. schmerzt der Nadelstich wieder, in der 32. Min. fängt das Juckpulver an zu wirken.

Die Unerregbarkeit analgetischer Hautbezirke gegen Juckreize kann demnach auch auf diesem Wege bestätigt werden. Doch hat man bei Sensibilitätsprüfungen mit Anaestheticis und mit anderen Chemikalien, die die Hautsensibilität beeinflussen, damit zu rechnen, daß der Sinnesapparat des zu untersuchenden Hautstückes, sich nicht in Ruhe befindet. So empfand ich am Finger nach der Novocaineinspritzung eine ständige Spannung und bei Verschwinden und Rückkehr der Schmerzempfindlichkeit ein unangenehmes Kribbeln. — Demgegenüber bilden jene pathologischen Fälle, in welchen neben vollkommener Ausschaltung eines Sinnesorganes die anderen in ihrer normalen Erregbarkeit erhalten bleiben und keine Parästhesien die Untersuchung stören, ein sozusagen physiologisches Objekt für die Untersuchung. Von großer Wichtigkeit ist auch der Umstand, daß das Versuchsindividuum an seinen Sensibilitätszustand in solchem Falle gewöhnt ist. — Die erwähnten Versuche ergeben, daß ohne erregbaren Schmerzapparat die Juckempfindung nicht zustande kommt, gleichgültig, ob die Analgesie durch periphere oder zentrale Erkrankung bedingt ist.



Den nächsten Schritt zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Juck- und Schmerzempfindlichkeit verdanken wir vor allem den Untersuchungen Thöles. Thöle prüfte das Verhalten der Juckerregbarkeit an hypalgetischen Hautbezirken und bei allmählichem Schwinden und Rückkehr der Schmerzempfindlichkeit während der Lumbalanästhesie. Die letzteren Untersuchungen ergaben, daß mit abnehmender Schmerzerregbarkeit zunächst das Juckpulver seine Wirksamkeit verliert, während der Nadelstich noch schmerzt; etwas später verursacht der Nadelstich keinen Schmerz, wohl aber noch Jucken; endlich hört auch das Jucken auf. Erst jetzt verschwinden nacheinander Kälte-, Wärme-, Kitzel- und endlich Tastempfindungen. Dasselbe hat Thöle bei Rückkehr der Sensibilität in entgegengesetzter Reihenfolge beobachtet. Bei einem Fall von Rückenmarksläsion (Typus Brown-Séquard) waren die hypalgetischen Zonen gegen Juckpulver unempfindlich, während der Nadelstich an denselben Stellen Jucken und brennenden Schmerz hervorrief. Einen z. T. ähnlichen Befund konnte ich im folgenden Falle erheben.

Versuch 2. 10. XII. 1918. R. I., Feldarbeiter, 21 Jahre alt, verwundet im Juni 1916. Klinische Diagnose: Brown-Séquard-Lähmung. Verheilte Schußwunden am Nacken in der Höhe des 3. und 7. Halswirbels. An der rechten Körperhälfte Motilitätsstörungen, Sensibilität intakt. An der linken Körperhälfte beginnt unterhalb der 2. Rippe eine Hypalgesie, die distal immer deutlicher wird und in der Höhe der Kniescheibe in eine volle Analgesie übergeht. Der Wärmesinn ist links in der gleichen Weise gestört. Die Tast- und Druckempfindungen sind an der ganzen Körperhälfte normal. An den hypalgetischen Zonen wird der schwache Nadelstich nicht bemerkt, der stärkere Stich wird unangenehm bezeichnet, aber nicht als Schmerz. Das Juckpulver wirkt weder an der hypalgetischen noch an der analgetischen Zone. Nur oberhalb des 2. Intercostalraumes wird es wirksam, genau von der Höhe, von der an die Schmerzempfindlichkeit mit der der rechten Körperhälfte gleich wird.

Ohne die Einzelheiten dieser letzten Versuche deuten zu wollen, ersehen wir aus ihnen, daß die Entstehung der Juckempfindung mit Juckpulverreizung an die Intaktheit des Schmerzsinnes gebunden ist, da bereits ein geringer Grad von Hypalgesie eine Unempfindlichkeit gegen Juckpulver mit sich bringt.

Mit dem Nachweis dieser Beziehungen zwischen Schmerz und Jucken ist unsere Frage jedoch nicht erschöpft. Es bedarf noch der Prüfung, ob die anderen Hautsinnesorgane, insbesondere der Tastsinn, an der Entstehung der Juckempfindung teilnehmen. Das Jucken könnte durch eine Kombination von Schmerz- und Tasterregungen zustande kommen. Die Untersuchungen der Juckerregbarkeit an schmerzempfindlichen, anästhetischen Hautbezirken, die „Umkehrung der Analgesieversuche" sind schon im Jahre 1907 von Török gefordert worden. Man hat die Unabhängigkeit des Juckens vom Tastsinn vielfach behauptet, ist aber nicht daran gegangen, den experimentellen Beweis zu führen. Erst



im Jahre 1910 hat Winkler diese Frage einer experimentellen Prüfung unterworfen, indem er die Juckerregbarkeit an einer Hautstelle untersuchte, die schmerzempfindlich, aber für Tastreize unempfindlich war. Er spritzte sich subcutan Saponin ein, ein Gift, das elektiv nur den Tastsinn lähmt, die Schmerzempfindlichkeit dagegen erhöht. Die Empfindlichkeit gegen Juckreize blieb nach der Saponineinspritzung unbeeinflußt; das Jucken kommt also unabhängig vom Tastsinn zustande.

Indessen haften dem Winklerschen Versuch diejenigen Nachteile an, die sich aus der erwähnten Schwierigkeit der Sensibilitätsprüfung an der medikamentös vorbehandelten Haut ergeben. Winkler selbst berichtet über peinlichste Schmerzen, die jedoch auch während der Untersuchung störend wirken konnten. Insbesondere könnte der Einwand erhoben werden, daß bei einem derartigen Zustande der Hautsensibilität nicht einwandfrei festgestellt werden kann, ob tatsächlich der Tastsinn vollkommen gelähmt ist. Diese Schwierigkeit in der Beurteilung des Winklerschen Versuches hat die Veranlassung und den Ausgangspunkt zu meinen Untersuchungen gegeben, da mir die experimentelle Bestätigung der landläufigen Auffassung, daß der Tastsinnesorgan mit dem Jucken nichts zu tun habe, wichtig erschien. Es gelang schwer, einen Fall zu finden, der in der erwünschten Reinheit. ohne Parästhesien, der Forderung entsprach, neben intaktem Schmerzsinn eine absolute Lähmung des Tastsinnes aufzuweisen.

Versuch 3. 28. XI. 1918. Frau H. I., 40 Jahre alt. Klinische Diagnose: Tabes dorsalis. Perimamillär befindet sich beiderseits je eine kreisförmige Zone, von ca. 15 cm Durchmesser, die für Tast- und Druckreize unempfindlich ist. Nicht nur durch Berührung mit Reizhaaren und Pinseln, sondern auch mit stumpfen harten Stäbchen kann keine Empfindung ausgelöst werden, auch dann nicht, wenn die Stäbchen so stark aufgedrückt werden, daß es zur sichtbaren Einsenkung der Haut kommt. Die Schmerzempfindlichkeit ist an diesen Stellen normal, desgleichen die Thermosensibilität. Das Juckpulver erweist sich wirksam: einige Sekunden lang Stechen und Brennen, dann das typische unangenehme Jucken, so daß die Kranke sich lebhaft kratzt.

Der Versuch zeigt, daß das Zustandekommen des Juckens vom Tastsinn unabhängig ist.

Dem Temperatursinn wurde beim Entstehen des Juckens nie eine Rolle zugeschrieben. Doch fehlt diesbezüglich jede experimentelle Grundlage; eine solche könnte vielleicht durch folgende Versuchsanordnung geschaffen werden.

Versuch 4. 12. III. 1919. Selbstversuch. Bei der Sensibilitätsprüfung meiner palpebralen Bindehaut habe ich gefunden, daß Wärmereize keine Empfindung auslösen, Kälte nur auf grobe Reizung empfunden wird; aber ein einziges Haar des Juckpulvers verursachte typisches Jucken, die Empfindung war durch nichts vom Jucken an der Haut zu unterscheiden.

Das Ergebnis der hier beschriebenen Versuche kann in folgendem zusammengefaßt werden: Die Juckempfindung entsteht unabhängig von



den Tastorganen und scheinbar auch von den Temperaturorganen. Bei aufgehobener oder herabgesetzter Schmerzempfindlichkeit entsteht nach der Reizung mit Juckpulver kein Jucken.

Sind wir nun auf Grund dieser Ergebnisse berechtigt, die Identität der schmerz- und juckenvermittelnden Organe anzunehmen? — Der nächstliegende Gedanke, der sich besonders bei der Überlegung der Hypalgesieversuche aufdrängt, ist der Thöles. Das „Juckgefühl" entsteht „durch ... geringe Reizung normal reagierender Schmerzfasern oder durch gleichstarke Reizung von vermindert erregbaren Schmerzfasern". Die Juckempfindung ist aber nicht einfach ein schwacher Schmerz. Kiesow beschreibt eine unsichere Empfindung, die an der Mundschleimhaut durch minimale Reizintensität hervorgerufen werden kann, die er als Anfangsstadium des Schmerzes betrachtet. Thunberg beobachtete eine schwache, stechende Sensation an der Haut, welche ohne jede Qualitätsänderung allmählich in Schmerz übergeht. Diese schwächsten Schmerzempfindungen haben mit dem Jucken nichts gemein, und die Selbstbeobachtung lehrt auch, daß wir den schwachen Schmerz vom Jucken immer unterscheiden können. Wenn auch nach unseren Versuchen die Erregbarkeit der Schmerzfasern durch schwache Reize für das Entstehen des Juckens eine unerläßliche Vorbedingung ist, sind alle Bedingungen damit noch nicht erschöpft. Wir stoßen hier auf ein Problem, das wir mit unserer physiologischen Fragestellung nicht lösen können: auf die Verschiedenheit der Schmerz- und Juckempfindungen selbst, auf die Verschiedenheit „in ihrem psychischen Inhalte". Diese Schwierigkeit war es, die einzelne Forscher zur Annahme des Vorhandenseins spezifischer Juckapparate zwang [1]). Ein direkter Beweis für die Existenz spezifischer Juckorgane liegt nicht vor, ihre Annahme wirft sämtliche Ergebnisse der experimentellen Untersuchung, die das Jucken eindeutig als eine Funktion des Schmerzapparates erkennen lassen, beiseite. Daher ist diese Hypothese unbefriedigend [2]).

[1]) Nach Alrutz würden die oberflächlicher gelegenen Juckendorgane auch die Kitzelempfindungen vermitteln, während der Schmerz von tiefer liegenden Endigungen ausgelöst werden soll. Wir haben hier die Frage des Kitzelns absichtlich nicht berührt; die gemeinsame Behandlung von Jucken und Kitzeln erachten wir als willkürlich. Die Prüfungsergebnisse bei Empfindungsstörungen verweisen auch nach unserer Erfahrung die Kitzelempfindungen in den Bereich des Tastsinnes (vgl. Török, Kiesow, Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., Abt. I u. II, 50, 280). Die klinische Erfahrung und die pathologische Anatomie derjenigen Hautkrankheiten, die einmal Jucken, einmal Schmerz verursachen, sagt uns nichts darüber aus, daß der Schmerz in tieferen Epithelschichten entstehen würde als das Jucken.

[2]) Winklers Beobachtung, daß Schmerz und Jucken innerhalb eines gegebenen Bezirkes gleichzeitig und distinkt nebeneinander wahrnehmbar sind, kann unsere Frage nicht entscheiden. Wir wissen nicht, ob dieses psychische Auseinanderhalten im allgemeinen durchführbar ist, und was es bezüglich der Selbständigkeit der Sinnesorgane bedeutet.



Die Unterschiede im psychischen Inhalte des Schmerzes und des Juckens könnten vielleicht auch durch sekundäre Faktoren bedingt sein, die außerhalb des Sinnesorganes liegen. Einen solchen Faktor würde z. B. die Art der Reizung, ihre räumliche und zeitliche Anordnung darstellen. Für das Jucken kommt aber dieser Faktor nicht in Betracht, da sowohl das Jucken wie der Schmerz durch einfache, einmalige, punktuelle Reizung ausgelöst werden kann. Auch an die Bedeutung vasomotorischer Einflüsse auf die Qualität der Empfindungen könnte man denken, wie von Winkler betont worden ist; doch können Schmerzempfindungen auch von ähnlichen Reflexen begleitet sein, wie sie Winkler beim Jucken beschreibt. Die einfache kongestive Hyperämie an sich kann für die eigentümliche Qualität der Juckempfindung auch nicht verantwortlich gemacht werden; das Jucken bei Ikterus, Diabetes, in anderen Fällen von toxischem Pruritus, das Jucken nach Juckpulver entsteht ohne jede nachweisbare Hyperämie. — Es ist also bis jetzt nicht gelungen, einen sekundären Faktor zu finden, der den Schmerz in Juckempfindung umgestaltet. Wir wollen aber auch betonen, daß es fraglich ist, ob so etwas überhaupt vorkommen kann. Diese Frage führt zu den schwierigsten Problemen der Psychophysiologie und steht mit der Frage der Gültigkeit des Johannes Müllerschen Gesetzes in engstem Zusammenhang[1]).

Zur Klärung des Gegensatzes, der darin besteht, daß trotz der experimentell bewiesenen Zusammengehörigkeit des Juck- und Schmerzapparates die zugehörigen Empfindungen qualitativ verschieden sind, schien uns ein anderer Weg aussichtsvoller zu sein. Wir gingen dabei von der Tatsache aus, daß die Schmerzempfindung der Haut an sich keine einheitliche Empfindungsqualität darstellt; sie ist ein Komplex verschiedener Schmerzarten, deren Zusammengehörigkeit uns subjektiv natürlich erscheint; ihre objektive Abgrenzung von allen anderen Empfindungen wird am besten durch die partielle Empfindungslähmung ermöglicht. Das Jucken ist unbestreitbar eine Funktion dieses komplexen Schmerzapparates, der bei gewissen Systemerkrankungen in seiner Gesamtheit beschädigt wird. Zu welchem Teil dieses Komplexes gehört nun die Juckempfindung?

Wir müssen uns vor allem die Unterschiede vergegenwärtigen, die zwischen dem Schmerz im gewöhnlichen Sinne und dem Jucken bestehen. Das Jucken ist charakterisiert durch schlechte Lokalisation, Irradiation, durch kaum graduierbare Reizvalenz, durch das Fortdauern der Erregung nach Abklang des Reizes, durch den bedingungslos

[1]) Die verwickelte Frage der doppelten Schmerzempfindung soll hier nicht berührt werden. Wir wissen, daß die sekundären Schmerzempfindungen oft juckenden Charakter haben, und daß auch andere Beziehungen zwischen sekundärem Schmerz und Jucken bestehen (vgl. Alrutz). Doch hat die Analyse dieser Erscheinungen das Problem des Juckens bis jetzt nicht weiter gefördert.



unangenehmen Gefühlston (vgl. Alrutz). Diese Eigenschaften führen uns zu einer wichtigen Distinktion der Empfindungen: zur Unterscheidung der protopathischen und epikritischen Sensibilität nach Head, Rivers und Sherren.

Nach Durchschneidung eines sensiblen Hautnerven wird ein Teil des von dem Nerven versorgten Hautgebietes nur gegen Druck, gegen grobe thermische Reize (unterhalb 24° und oberhalb 38°) empfindlich, ohne sichere Lokalisation und ohne die Fähigkeit, verschiedene Reizintensitäten mit der üblichen Schärfe auseinanderhalten zu können. Die Schmerzempfindungen sind diffus, schlecht lokalisierbar und äußerst unangenehm, die Reizschwelle ist erhöht. Erst mehrere Monate nach Vereinigung der Nervenstümpfe erscheinen wieder die feinen Tastempfindungen, die scharfe, punktartige Lokalisation, die Fähigkeit der Auseinanderhaltung von Zirkelspitzen und die feine Unterscheidung der Reizintensitäten. — Nach Head sind diese zwei Arten der Sensibilität Funktionen von zwei selbständigen Leitungssystemen, er nennt die erste protopathische, die zweite epikritische Sensibilität [1]).

Ich untersuchte demgemäß die Juck- und Schmerzempfindlichkeit an einem Hautgebiet, welches nur die protopathische Sensibilität vermittelt.

Versuch 5. 8. V. 1919. B. M., cand. med., ist im Jahre 1917 durch Granatsplitter an der linken Hand verwundet worden. Der Daumen ist im Interphalangealgelenk exartikuliert, an der Oberfläche des Stumpfes ist die Haut leicht atrophisch, ohne strichförmige Narben. Eine solche zieht sich der radialen Seite des zweiten Fingers entlang. Am Stumpfe werden feine Tastreize nicht, Druck als unangenehme Berührung empfunden. Beim Aufdrücken des Tastzirkels bis 0,5 cm Spitzendistanz entsteht nur eine unsichere Berührungsempfindung, das Auseinanderhalten ist unmöglich; bei 0,6—0,7 cm sind manchmal zwei nacheinander folgende Empfindungen auslösbar, die erste eine distinkte Druckempfindung, die zweite verschwommen, meistens aber hier auch nur eine Empfindung; erst von 0,8 cm aufwärts werden zwei gleichzeitige Empfindungen angegeben. An der radialen Fläche des zweiten Fingers können die Empfindungen nur bei 2 cm Spitzendistanz sicher auseinander gehalten werden. — Der Nadelstich ist, sowohl am Stumpf wie am zweiten Finger, bei stärkerem Nadeldruck brennend, äußerst unangenehm, unsicher, diffus, bei schwächerer Reizung typisch juckend; wenn auch die Nadel manchmal punktuell, stichartig wirkt, breitet sich die Empfindung im nächsten Augenblick diffus aus, wird unsicher und derart peinlich, daß der Pat. gezwungen ist, mit der anderen Hand zu drücken oder zu reiben. Das Juckpulver ist unwirksam.

Wir haben hier einen Fall vor uns, den man mit den oben beschriebenen hypalgetischen Zuständen, bei welchen der Nadelstich keinen Schmerz, aber Jucken verursacht, vergleichen kann. Nur war dort allein der Schmerzsinn beeinträchtigt, hier ist auch der Tastsinn in Mitleidenschaft gezogen; hier hat die Noxe einen peripheren Sitz, die Bahnen der Schmerz- und Tastapparate sind noch nicht auseinandergegangen. Hier wie dort ist die Reizschwelle erhöht, so daß der im Verhältnis schwache Juckpulverreiz sie nicht erreichen kann. Die Juckfähigkeit ist dennoch nicht erloschen, höhere Schmerzreize lösen

[1]) Goldscheider betrachtet diese beiden Arten der Sensibilität als die Funktion verschieden weit entwickelter Endapparate ein- und desselben Systems; diese abweichende Auffassung berührt nicht unsere Erörterung.



noch Jucken aus. Aus dem Versuch 5 ersehen wir aber, daß, wenn der Reiz noch weiter verstärkt wird, auch die Empfindung sich steigert, und zwar ohne nachweisbare Qualitätsänderung. Der „brennende, unangenehme, diffuse" d. h. der protopathische Schmerz ist nur eine Steigerung des Juckens; eine sichere Grenze zwischen Jucken und protopathischem Schmerz zu ziehen, ist unmöglich. Dieser Übergang des Juckens in den starken protopathischen Schmerz kommt normalerweise nicht vor; er kann nicht vorkommen, weil die intensivere Empfindung sich immer mit dem epikritischen Schmerz vermischt und meistens von diesem verdrängt wird. Experimentell können wir sie aber hervorrufen, und dann ist es nur Sache der Willkür, ob wir sie als brennenden, unsicheren usw. Schmerz oder als starkes Jucken bezeichnen.

Der starke protopathische Schmerz zwingt ebenso wie das Jucken zum Kratzen. Die zum protopathischen Zustand gebrachte Haut wird aber nutzlos gekratzt. Eine Befriedigung bringt das Kratzen nur dann mit sich, wenn die Hautsensibilität intakt ist, so daß sie auch epikritischen Schmerz vermitteln kann. Den epikritischen Schmerz, die räumlich und zeitlich scharf umgrenzte Stichempfindung nimmt ein jedes höhere Lebewesen instinktiv gern in Kauf, da es mit seiner Hilfe die unangenehme Empfindung des protopathischen Schmerzes verdrängen kann.

Unter diesem Gesichtswinkel betrachten wir das Jucken als einen schwachen protopathischen Schmerz.

Zusammenfassung:

Die Juckempfindung ist eine Funktion des physiologisch und pathologisch einheitlichen Schmerzapparatkomplexes. Sie ist unabhängig vom Tast- und scheinbar vom Temperatursinn. Sie ist eine schwache protopathische Schmerzempfindung. Bei Verstärkung des Juckreizes geht das Jucken ohne Qualitätsänderung in den stärkeren protopathischen Schmerz über. Die Empfindung unterscheidet sich nur vom epikritischen oder vom gemischten, nicht aber vom protopathischen Schmerz. Das Kratzen ist eine Verdrängung des protopathischen Schmerzes durch den epikritischen Schmerz.

Literatur.

(Es werden nur diejenigen Arbeiten angeführt, die sich mit dem Verhältnis zwischen Juckempfindung und der übrigen Hautsensibilität befassen.)

Alrutz, Skand. Arch. f. Physiol. **20**, 371. 1908 (Literatur!). — Goldscheider, Zeitschr. f. klin. Med. **74**, 270. — Head, Rivers, Sherren, Brain **28**, 99. 1905. — Head, Sherren, Brain **28**, 116. 1905. — Kiesow, Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., Abt. I u. II, **33**, 401. 1903. — Thöle, Neurol. Centralbl. **31**, 610. 1912. — Thunberg, Nagels Handb. d. Physiol. **3**, 695. 1905. — Török. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., Abt. I u. II, **46**, 23. 1907.



Über Veränderungen des Blutbildes beim Haarausfall nach allgemeinen Krankheiten.

Von

Dr. **Hans Reinhard Eichelbaum.**

(Aus der Krankenstation des Städtischen Obdachs in Berlin [dirigierender Arzt Prof. Felix Pinkus].)

(Eingegangen am 17. November 1921.)

Bestimmte allgemeine Krankheiten hinterlassen auf kürzere oder längere Zeit in der äußeren Bedeckung und ihren Anhangsgebilden Marken. Die Haut, die Haare, die Nägel lassen während der Krankheit und Rekonvaleszenz sowie noch längere Zeit nach derselben Merkmale in morphologischer, anatomischer und physiologischer Beziehung erkennen.

Die Ursachen liegen in einer Störung des Stoffwechsels während der krankhaften Einwirkung, sei es nun durch Toxine oder andere Noxen bekannter oder unbekannter Art. Diese bewirken in gleicher Weise eine Atrophie, so daß der Eiweißabbau den Ersatz überwiegt. Im einzelnen wäre es erforderlich, das Gemeinsame dieser Erkrankungen zu erforschen, die solche Veränderungen der Haut bewirken —, im speziellen handelt es sich um den noch zu besprechenden Haarausfall — um der Ursache dieser Veränderungen näherzukommen.

Unter den Begriff der Allgemeinkrankheiten fallen in erster Linie die Infektionskrankheiten akut fieberhafter Art. Ferner auch solche, die, wenn auch nur subfebril, mit Magen- und Darmstörungen einhergehen; dann auch chronische Krankheiten, wie die Tuberkulose und in besonderer Form die Syphilis. Schließlich zählen hierzu Stoffwechselkrankheiten und Geschwulstkachexien, besonders solche, welche Störungen der inneren Sekretion bewirken, wie Basedow und Myxödem. Letzteren ähnlich, aber auf unbekannter Grundlage, sind gewisse Arten totaler Alopecien. Ferner treten ähnliche Erscheinungen auf neurotischer Grundlage auf infolge von Sklerodermie, vasomotorischen Störungen und Nerventraumen. Auch sind totale Alopecien nach Nervenschock beobachtet. Durch bestimmte Gifte, wie durch Thalliumacetat, Abrin- und Diphtherietoxin und viele andere Gifte und Bakterien, lassen sich experimentelle Haarausfälle ähnlich der Alopecia areata erzeugen.



Letztere wie auch der gewöhnliche, seborrhoische Haarausfall entstehen aus noch völlig unbekannter Ursache. Sind nun die Schädlichkeiten akute, so ist auch die Veränderung der Haut mitsamt ihren Anhangsgebilden eine plötzliche. Man findet Merkmale, die mit einiger Sicherheit den Zeitpunkt der Krankheit bestimmen lassen. Nicht so bei chronischen Schädigungen, besonders bei Lues und Tuberkulose. Hier findet sich eine Zustandsänderung vor, aber gemäß der längeren Dauer des Leidens ist eine Zeitbestimmung nicht möglich. Was kann nun allen diesen Krankheiten, die dieselben Erscheinungen an der Haut hervorrufen, gemeinsam sein? Es ist nichts anderes denkbar als ein toxisches Agens. Aber alle möglichen, bekannten und unbekannten Toxine verschiedenster Art haben denselben Effekt. Indessen lassen sie sich nicht auf die einfache Formel des enthaarenden Toxins bringen. Die im speziellen enthaarende Wirkung kann also nicht die spezifische Eigenschaft einer Bakterienart, wie etwa der der Pneumonie, des Typhus, der Influenza oder des Scharlachs, sein. Als Gemeinsames könnte hier gut das Fieber mit seinem starken Eiweißverlust angesehen werden. Aber trotz hohen Fiebers wirken diese Toxine auch nicht auf jeden Kranken enthaarend. Es muß also zu der Wirkungsart des Bakteriengiftes noch eine besondere individuelle, konstitutionelle Komponente hinzukommen, je nach der besonderen Veranlagung des einzelnen. Heutzutage, wo die Humoralpathologie in moderner Form auf physiologischem und physiologisch-chemischem Wege sowie mit Hilfe der Immunitätsforschung der Säftebildung und Säfteverteilung näherzukommen beginnt, bezieht man konstitutionelle Störungen auf alle möglichen Organe, je nach der Wirkung, die deren Ausfall oder Reizung zeigt, und bezeichnet die Störungen des Säftegleichgewichtes als solche der inneren Sekretion. Zu den Organen der inneren Sekretion zählen sämtliche Organe des Körpers. Keines ist davon bis jetzt als einzige Ursache des Fiebers erkannt. Bei Dysfunktionen einiger, wie der Thyreoidea, der Hypophyse, der Genitaldrüsen und auch des sympathischen Systems, treten Veränderungen der Haut und der Haare auf. Zur Erkennung innersekretorischer Störungen am Lebenden haben wir gewisse Mittel: das Adrenalin am Auge, die Jodreaktion beim Kropf und Basedow; die Wirkungsweise gewisser organotherapeutischer Präparate bei Idiotismus, Athyreoismus, Zwergwuchs, Schwangerschaft, des Milzextraktes auf den Darm, des Hypophysenextraktes auf den Uterus u. a. m. Aber bei den meisten Sekreten wissen wir noch nicht, wie wir ihre Vermehrung oder Verminderung am lebenden Organismus erkennen sollen. Da es in der Natur des Allgemeinleidens liegt, sich auf den ganzen Organismus zu erstrecken, so ist im Analogieschluß anzunehmen, daß auch an den übrigen Organen sich Merkmale der stattgehabten Einwirkung finden müßten.



Doch können wir den Zustand innerer Organe nach einer akuten Krankheit rein morphologisch nicht beobachten, außer auf dem Sektionstisch. Hier bleiben nur die physiologischen Methoden der Sekret- und Exkretuntersuchungen übrig.

Am naheliegendsten und vielversprechendsten ist es, das Organ zu untersuchen, welches überall hinkommt, die Sekrete oder meisten Zellen mit sich führt und sie an Stelle des Bedarfes verteilt: das Blut. Das Blut wird in erster Linie durch die Allgemeinkrankheiten geschädigt und wird zum Träger verschiedenartiger Noxen; es erleidet auch selbst in physikalischer, chemischer und morphologischer Beziehung Veränderungen während der Krankheit sowie in der Rekonvaleszenz.

Chemisch-physikalisch ist eine Untersuchung desselben schwer, zeitraubend und erfordert eine große Apparatur. Leicht hingegen ist es, mikroskopisch die corpusculäre Zusammensetzung des Blutes, das Blutbild, zu untersuchen. In der Hoffnung, eine Veränderung des Blutbildes in der Zeit zu finden, in der die noch zu erörternden Erscheinungen der Haut, speziell aber der Haare, auftreten, unternahm ich es, dasselbe bei Haarausfällen zu untersuchen.

In Kürze zunächst einiges über die Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde durch Krankheitseinwirkungen.

Unter dem Einfluß akuter Schädigungen erhält in erster Linie der Nagel sein Merkmal, die „Beauschen Querfurchen". Dieselben zeigen sich nach akuten Erkrankungen aller Art. Also z. B. nach Scharlach, Masern, Diphtherie, Angina, Typhus, Pneumonie, Grippe, Ruhr usw. Ferner nach akutem Magendarmkatarrh, Gelenkrheumatismus, Endokarditis, Sepsis, aber auch nach Geistes- und Nervenkrankheiten. Die Querfurchen können auch nach Hunger und längerem Aufenthalt in einem stark salzigen Seebad, nach Wechseln des Berufes, nach schwerer Examensarbeit, nach dem Militärdienst und nach Vergiftungen auftreten. Auch örtliche Verletzungen und Paronychien führen dazu. Man sieht also, daß die Nägel ein äußerst feines Reagens auf Einwirkungen aller Art sind. Daher war auch das erste Kriterium, das meine Fälle zeigen mußten, die Querfurchen der Nägel, deren Abstand von dem hinteren Falz ich maß. Da aber zur Zeit sich die Querfurchen vielfach ohne anamnestischen Krankheitsbefund, vielleicht infolge Arbeitswechsels, häufiger Streiks oder Besserung der Ernährung finden, so fragte ich erst, um eine der obigen Ursachen auszuschließen, nach einer etwa vorangegangenen Krankheit. Sodann untersuchte ich auf Haarausfall und fertigte erst dann die erforderlichen Blutausstriche an.

Die Furchenbildung muß an den Nägeln sämtlicher Finger, zumindest aber am Zeigefinger- und Daumennagel deutlich erkennbar über die Breite der Nagelplatte ziehen und an beiden Händen sym-



metrisch vorhanden sein. Auch am Großzehennagel soll sie stets vorhanden sein. Da derselbe am längsten und dicksten ist, prägt sie sich hier sogar am deutlichsten aus und bleibt am längsten erhalten. An den übrigen Zehennägeln sind die Furchen selten einmal zu beobachten. Dem Grade nach sind die Furchen sehr verschieden. Bald finden sich nur der Lunula parallele hellere Streifen, bald angedeutete Furchen, bald vertiefen sie sich durch die ganze Dicke des Nagels. Am besten sind die Furchen tastbar, häufig sogar, wenn sie nicht sichtbar sind. Mitunter kommt es sogar zur vollkommenen Kontinuitätstrennung, wie ich es selbst dreimal zu beobachten Gelegenheit hatte. Der alte Nagel zeigte eine graugelbliche Farbe und bedeckte zum Teil einen dünnen, rötlich schimmernden, jungen Nagel. Alle 3 Fälle betrafen Kinder (Scharlach, Typhus, Diphtherie) und jedesmal die Zeigefinger zweimal doppelseitig (Scharlach und Diphtherie). Dies ist leicht erklärlich, da bei Kindern überhaupt der Nagel dünner und kürzer, die Nagelproduktion geringer ist.

Noch heller erscheinen die Furchen 30—40 Tage nach Ablauf der Erkrankung, rücken entsprechend dem Nagelwachstum um 0,1—0,2 mm pro die gegen den freien Rand vor, an welchem sie nach 5—6 Monaten anlangten. Eine Selbstbeobachtung bestätigt diese Zahlen.

Am 18. I. 1920 Ruhr. Am 24. II. 1920 Furchen schon oberhalb der Lunula bemerkt. Am 10. VII. wurden die letzten Reste der Furchen weggeschnitten. Am Nagel der großen Zehe erhielt sich die Furche etwa $1^1/_2$ Monate länger. Nagellänge des Daumens 19 mm. Tage 138. Durchschnittliches Wachstum 19 : 138 = 0,14 mm pro die.

Auf verschiedene Krankheitsreize wie Ernährungsstörungen reagiert also der Nagel mit Atrophie ähnlich wie das noch zu besprechende Haar immer in gleicher Weise, so daß man zwar retrospektiv auf eine Krankheit schließen, sogar deren Zeitpunkt berechnen, aber nie ihre Art bestimmen kann.

Nächst den Veränderungen der Nägel sind es besonders solche der Haut, die das Augenmerk auf sich ziehen. Nach dem Ablauf akuter Erkrankungen finden sich Erscheinungen an der äußeren Haut. Sie bestehen in einer Abschilferung des Epithels von den kleinsten Schuppen bis zu den größten Lamellen. Es tritt eine mehr oder weniger vollständige Mauserung und Erneuerung der Epidermis ein. Die Cutis ist faltig, zeigt verminderten Turgor, verringerte Elastizität, sie ist relativ flüssigkeits- und fettarm; ihre Oberfläche macht den Eindruck größter Trockenheit, fühlt sich rauh und rissig an und läßt sich in Falten legen. Die Farbe der Haut spielt je nach dem individuellen Pigmentgehalt von der Elfenbeinfarbe mehr oder weniger ins Gelbliche. Doch, da eine Reparation der Haut von innen heraus bald erfolgt und sie ihre frühere Beschaffenheit wiedergewinnt, entgeht dieser Zustand leicht der Aufmerksamkeit.



Am markantesten sind aber die Veränderungen der Haare durch die meisten Krankheiten, besonders aber der akuten. Diese Krankheiten bestehen im wesentlichen in zwei verschiedenen Erscheinungen: der akuten Haarverdünnung und dem akuten Haarausfall.

Der Haarwechsel ist beim Menschen kontinuierlich. Ihre Lebensdauer beträgt nach Joseph etwa 5—8 Jahre, ihre Zahl je nach Farbe 30—150000, danach der tägliche Haarwechsel, berechnet nach Joseph:

	Zahl	Lebensdauer	8 Jahre	6 Jahre	5 Jahre
rote	30000	danach der tägl.	10,3	13,7	16,4
braune	100000	Haarwechsel	34,2	45,7	54
blonde	150000	berechnet	51	68,5	82

im Mittel also $\frac{100000}{(6-5)\ 365} = 45{,}7-54 = 50$ Haare.

Exner berechnete 228000 Haupthaare, was bei einer Lebensdauer von 5—6 Jahren einem täglichen Haarwechsel von 104—125 entspräche. Diese Zahl ist viel zu hoch gegriffen, während die von Joseph berechnete etwa meinen Beobachtungen entspricht. Ich selbst zählte bei roten Haaren an 4 Tagen hintereinander (8, 11, 5, 13) an ausgekämmten und gebürsteten Haaren. Auch bei einer brünetten Person kam ich während 8tägiger Zählung auf durchschnittlich 8 Haare täglich. Addiert man hierzu die während 24 Stunden unbeobachtet gebliebenen Haare, so kommt man auf obige Zahlen. Der tägliche Haarwechsel beträgt also etwa 20—30 Stück, einen Haarverlust, der die Zahl 50 überschreitet, muß man als Haarausfall, Defluvium capillitisi bezeichnen. Durch den täglichen Haarwechsel bleibt die Summe der Haupthaare stets gleich; es fehlt daher beim Menschen der Sommer- und Winterpelzwechsel der Tiere, die Mauserung. Nur ausnahmsweise werden daher von F. Pinkus, Leuwenhook, Ledermann Fälle einer Alopecia intermittens gemeldet.

Durch eine Reihe von Krankheiten erleidet aber der beständige Haarwechsel eine Unterbrechung. Es kommt zum Haarausfall, vergleichbar der physiologischen Mauserung der Tiere.

Der Haarausfall, den allein wir als einen akuten bezeichnen, tritt nach schweren, akuten allgemeinen Leiden ganz plötzlich binnen kurzer Zeit, 2—3 Monate nach dem Fieber ein, da dann die jungen Haare eine solche Größe erreicht haben, daß das Kolbenhaar gelockert und herausgestoßen wird. Durch die Krankheit ist der gewöhnliche Turnus des menschlichen Haarwechsels unterbrochen; gleichzeitig sterben eine große Zahl ungleichaltriger Haare ab; ebenso gleichzeitig oder doch fast zur selben Zeit regeneriert sich die gleiche Zahl von Haaren. Es findet also eine mehr oder weniger vollständige Mauserung statt.

Nicht so lange bekannt ist die zweite Erscheinung, die als Zeichen einer akuten Erkrankung noch lange Zeit nach der Erholung an den

Haaren gleichsam als Marke bestehen bleibt, die akute Haarverdünnung, die zuerst von Pohl mit Hilfe des polarisierten Lichtes (1886) beobachtet und von Matsuura in seiner bekannten Arbeit bestätigt worden ist („Die Dickenschwankungen des Kopfhaares des gesunden und kranken Menschen"). Wenn man zunächst festhält, daß das gesunde Haar nur im Anfangsteil beträchtlich von etwa $5\,\mu$ in 2—6 cm auf 40—50 μ (an Dicke) zunimmt, dann über 40—50 cm konstant an dem gewonnenen Dickendurchmesser festhält — die physiologische Breite der Dickenschwankung beträgt $^3/_{1000}$ der Dicke pro Millimeter —, um gegen Lebensende sich nur langsam zu verjüngen und aufzuhellen, so kann man bei einem durch akute Krankheit geschädigten Haar zunächst konstant eine Verdünnung feststellen. Da sich krankhafte Ereignisse nur an lebenden Gebilden markieren können, kann diese Verdünnung natürlich nur an einem wachsenden Papillarhaar gesehen werden. Andererseits darf der Krankheitsreiz auch nicht zu stark sein, sonst stirbt das Haar in oben geschilderter Weise akut ab, verdünnt sich plötzlich, wird zum Kolbenhaar, cheveu massué. Zu solchen werden sowieso schon durch schwächere Reize alle Haare, bei denen, da sie ihrem Ende entgegengehen, die physiologische Verdünnung schon begonnen hat, aber nun brüsk beschleunigt zum vorzeitigen Absterben der Haare führt. War der Reiz aber nicht zu stark, so erholt sich das jugendliche Haar und erreicht seine alte Dicke wieder. So zeigt sich die akute Haarverdünnung als eine Einkerbung oder Narbe.

Da aber die Wachstumsgeschwindigkeit des Haares konstant und bekannt ist (0,3—0,5 mm pro die), so haben wir in dieser Einschnürung eine Zeitmarke von so großer Wichtigkeit, daß wir nach Matsuura imstande sind, „durch Messung eines einzigen Haares eines Menschen oder eines Leichnams auf die Existenz einer Krankheit und deren Dauer einen Rückschluß zu machen". Im Gegensatz zu Pohl-Pincus, der eine Konstanz der Einschnürung nicht finden konnte, dagegen aber besonders die Veränderungen der Haarrinde und des Markes betonte, konstatierte gerade Matsuura mit vollem Recht die größte Regelmäßigkeit der Einschnürungen.

So viel sei im allgemeinen Teil über den akuten Haarausfall und die akute Haarverdünnung gesagt. Was die speziellen Formen des symptomatischen Haarausfalles bei Lues, der Alopecia areata u. a. m. betrifft, so werde ich diese noch im speziellen Teil bei der Untersuchung des Blutbildes besprechen.

Bei jeder Allgemeinkrankheit sind Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes vorhanden. Die vollständige Untersuchung des Blutes in bakteriologischer, serologischer, biologischer, chemischer und physikalischer Beziehung erfordert einen großen wissenschaftlichen Apparat, wie er dem einzelnen Untersucher kaum zur Verfügung steht.



Dagegen haben wir in der mikroskopischen Untersuchung des Ausstrichpräparates eine sehr leicht durchführbare Methode, um Veränderungen in der cytologischen Zusammensetzung des Blutes nachzuweisen und damit die Reaktion des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems auf Reize jeglicher Art zu studieren. Wenn wir bei der Untersuchung des Blutbildes akuter Haarausfälle etwas Gemeinsames finden, so werden wir der Pathogenese dieser Erscheinung immerhin etwas näherkommen. Wir werden annehmen können, daß ein trophisches Zentrum innerer Sekretion, dessen Störung durch Einflüsse verschiedenster Art den Haarausfall bewirkt, in gleicher Weise das Blutbild verändert.

Während die Anhangsgebilde der Haut erst in den Zellkomplexen pathologische Abweichungen darbieten, zeigt das Blut häufig schon in einer einzelnen Zelle seiner erythrocytären oder leukocytären Komponente Veränderungen. Scheinen aber auch die Zellen an sich normal zu sein, so ergibt doch häufig eine Zählung der Leukocyten und eine Differentialzählung der leukocytären Komponente noch bedeutungsvolle Veränderungen des Mengenverhältnisses der einzelnen Bestandteile. Auf das beste kann man stets aus dem bestehenden Blutstatus auf den Zustand der blutbereitenden Organe schließen. Ich beschränkte mich darauf, die quantitativen und qualitativen Verschiebungen im Blutausstrichpräparat bei Haarausfall nach dem Schema von Schilling-Torgau festzustellen. Dieser teilt die Gesamtheit der Leukocyten in drei Gruppen: die Granulocyten, die biologisch vom myeloischen System abstammend die Oxydase- und Peroxydasereaktion geben. Zu diesen rechnen die Neutrophilen, mit den nach dem Kernalter und der Kernform unterschiedenen M-, J-, St- und S-Formen, die Eosinophilen und die Basophilen oder Mastzellen. Die zweite Gruppe umfaßt die Lymphocyten mit ihren Jugend- und Reizformen und die lymphocytären Plasmazellen, die vom lymphatischen System abstammen. Zur dritten Gruppe zählen die großen Mononucleären. Pathologische Formen werden extra gezählt. (Ich bediente mich der panoptischen Färbung nach Pappenheim und der Giemsafärbung, die wohl die besten Präparate ergibt. Von jedem Falle färbte ich 2—4 Präparate und zählte durchschnittlich auf 500 Leukocyten.) Die Wirkung von Reizen pathologischer Art erstreckt sich erstens auf die Zellmenge einer oder mehrerer oben beschriebener Gruppen, dieselben vermehrend oder vermindernd. Oder die Reize erstrecken sich auf die Form der einzelnen Zelle selbst, indem sie degenerierend wirken oder das Übertreten von Jugendformen hervorrufen. Es wird hierdurch spezifisch das Aussehen der einzelnen Zelle oder die Differentialzahl der Zellart geändert. Die Summe der Veränderungen gibt uns den Typus des Blutbildes.

In erster Linie kamen nun bei der Untersuchung des Blutbildes beim Haarausfall Individuen in Betracht, welche die Frühjahrsgrippeepidemie



1920 durchgemacht hatten. Diese machen also das Hauptkontingent aus. 8—10 Wochen nach der Krankheit, manchmal schon in der 5. Woche, begann plötzlich ein sehr starker Haarausfall. Die Kopfhaut ist diffus und gleichmäßig mit dünnen, jungen Haaren bedeckt, während die älteren regelmäßig ausfallen. Mitunter klagen die Patienten über Hyperästhesien, über empfindliche Stellen am Hinterkopf oder an den Schläfen. Einige haben das Gefühl, als ob ihnen die Haare weh tun, bei anderen besteht starke Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut. Beausche Linien der Nägel sind stets vorhanden. Bei 52 Patienten ergaben sich folgende Blutbilder, die ich hier tabellarisch geordnet wiedergeben will.

In der ersten Rubrik verzeichnete ich die laufende Nummer, in der zweiten den Namen und die eventuell hinzutretende Komplikation, in der dritten den Zeitpunkt, bis zu welchem die Krankheit zurücklag.

In der vierten Kolonne bedeuten die großen Zahlen die gefundenen Werte der neutrophilen Leukocyten auf hundert berechnet. Die mitunter hinzugefügten kleinen Zahlen zeigen den Anteil der verschiedenen Kernformen an dem neutrophilen Blutbild, und zwar die vier Haupttypen: die Myelocyten, Metamyelocyten, Stabförmigen und Segmentkernigen, die M-, J-, St- und S-Formen von Schilling-Torgau. Die nächste Reihe zeigt die Prozentzahl der Lymphocyten, die kleineren Ziffern dahinter die gefundenen großen und kleinen Formen. Die folgenden Kolonnen geben die Zahl der Monocyten, Eosinophilen und basophilen Zellen an. In der letzten Reihe stehen Bemerkungen über den beobachteten Haarausfall (HA), bisweilen festgestellte Pohl-Pincussche Marke (PP) und Beausche Querfurche (B).

Das normale Blutbild zeigt durchschnittlich 70% (64—72) Neutrophile, darunter 8% (6—10) stabkernige, 20% Lymphocyten, 7% Monocyten, 2% ($^1/_2$—3) Eosinophile und 1% Mastzellen.

Bei den gesammelten 52 Fällen bei Haarausfall nach Grippe besteht durchschnittlich relative Leukopenie, ohne daß dieselbe aber hohe Grade erreicht. Die Kernverhältnisse der Neutrophilen ergeben nichts Besonderes, abgesehen von einigen ab und zu auftretenden Jugendformen, deren Erscheinen im Blute wohl durch Komplikationen bedingt sein dürfte.

Dagegen finden wir bei der Betrachtung der Lymphocytenwerte durchschnittlich eine starke Lymphocytose mit zahlreichen großen Lymphocyten und abnorm gebuchteten Kernen. Bezeichnen wir alle Lymphocytenwerte über 30% als Lymphocytosen, so zeigen 35 Fälle = 67% eine solche an. Wenn uns ferner Werte von 25—30% den Übergang von den normalen Werten zur Lymphocytose angeben, so kommen noch 14 Fälle = 27% hinzu. Es halten hier also fast alle Fälle an der oberen Grenze der normalen Lymphocytenzahl oder darüber. Von den restlichen 3 Fällen (6%) ist der eine (Nr. 52) mit einer Lues kompliziert,

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten (Gr. Kl.)	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Jacobsohn, Grippe	Febr. vor 3 Mon.	40 (0, 1, 6, 45)	54 (6, 48)	2 (1, 1)	2,5	2,5	HA +++, Pohl P. Marke +, Beau 0,9 über Nagelmitte
2	Frl. Marx, März 4 Tg. Grippe	vor 2 Mon.	52 (1, 4, 7, 40)	48	+	2	—	HA +, PP +, Beau + +
3	N. N., Grippe	vor 3 Mon.	46	42	3 (2, 1)	9	—	HA +, leicht. Defluv., B + deutlich
4	Jaspari, Januar Grippe	vor 4 Mon.	Kernverschiebung nach l. 53 (3, 8, 9, 30)	43	1	5	1	B + 0,9
5	Meusbruck, Grippe	vor 1½ M.	55 (0, 0, 12, 43)	40 (2, 38)	3	2	—	B + 0,2
6	Mühlmeister, Grippe	vor 1½ M.	57 (0, 0, 11, 46)	40 (1, 39)	2	1	—	HA +, PP + +, B
7	Frl. S. Schmidt, Dez.—Febr. 2 × Grippe	vor 3 Mon.	57 (0, 0, 8, 49)	39 (4, 35)	1 + +	3	—	HA ++++ außerordentlich stark, so daß der ganze Hinterkopf teilweise kahl, PP +++, B + 0,5
8	N. A., 29 Jahre, Grippe	Febr. vor 3½ M.	54 (0, 0, 8, 46)	39 (3, 36)	3	3	1	HA ++, PP +, B + 0,6
9	Drogt, 46 Jahre, Febr. Grippe	vor 3 Mon.	54 (0, 0, 8, 46)	38 (4, 34)	5 (2, 3)	3	—	HA +, PP +, B + 0,9
10	Rackow, Dez. Grippe	April vor 4 Mon.	54	38	4	3	1	HA gering ±, 2 × B + 0,2 + 0,9
11	Wienstruck, 34 J., Grippe	vor 3 Mon.	51 (0, 3, 7, 41)	38 (6, 32)	3 (2, 1)	7	0,5	HA +, 2 × B + 0,5 + 0,8
12	H. B., 13 J., Grippe	vor 3 Mon.	58 (0, 0, 9, 49)	37 (1, 36)	4 (2, 2)	1	—	HA +, B 0,6
3	Lehmann, 57 Jahre, Ca + Grippe	vor 4 Mon.	55 (0, 2, 20, 59)	37 (1, 36)	4 (2, 2)	3	1	HA ++, B + 0,8
4	Boeter, 2 × Grippe	vor 2 Mon.	54 (0, 3, 11, 40)	37 (7, 30)	2	3	4	2 × B + 0,3 + 0,5
5	Gerlach, Grippe + Pleuritis + Nephritis	vor 6 Mon.	57	37	1	3	1	HA +, 2 × B + 0,6 + 0,8
6	H. N., 33 J., Grippe	vor 4 Mon.	60 (0, 1, 10, 45)	36 (1, 35)	3	1	—	B + 0,7
[illegible]	Gruß, Grippe (Aortenlues)	vor 3 Mon.	60 (0, 0, 9, 51)	36 (4, 32)	2	2	—	HA + kahle Stellen, PP +, B +
[illegible]	Schulz, Grippe	v. 2 M.	52 (0, 2, 6, 44)	36	6 (3, 3)	5	1	B +

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
19	Thill, Gripppe (Leberlues)	vor 3 Mon.	62 (0, 0, 8, 54)	35 (7, 28)	2	2	1	HA + kahle Herde. 2 × B + 0,3 + 0,5
20	**Bergmann**, Grippe	v. 3 M.	59 (0, 2, 10, 47)	35 (5, 30)	4 (2, 2)	2	—	HA +, B + 0,7
21	Bothe, Grippe	v. 5 M.	55 (0, 1, 6, 46)	35 (3, 32)	4 (2, 2)	4	1	HA ++, B 3 ×
22	Lenz, 27 Jahre, Grippe (Lues)	vor 4 Mon.	57 (0, 0, 6, 51)	34	5	3	1	AA ++++, B ±
23	Boesel, 24 Jahre, Grippe	vor 3 Mon.	57	34	6	2	1	HA +++, PP ++ 2 × B + 0,5 + 0,8
24	Teichmann, Grippe	v. 4 M.	53 (0, 0, 2, 51)	34	7	4	2	HA +, B +
25	Springer, 31 Jahre, Grippe	vor 4 Mon.	58 (0, 0, 7, 59)	33 (1, 32)	4 (2, 2)	4	1	HA +, B + 0,9
26	Mitras, Grippe (Herzfehler)	vor 2 Mon.	64	32	3	1	—	HA ++++ sehr stark diffus. Defluv., B 0,3
27	Lau, Grippe	vor 2 Mon.	59 (0, 2, 5, 52)	32 (2, 30)	7 (4, 3)	3	1	HA ++, 2 × B + 0,3 + 0,6
28	W. B., 24 Jahre, Grippe	vor 3 Mon.	62 (0, 1, 7, 54)	32 (2, 30)	3	2	—	HA ++, PP ++ B + Nagelmitte
29	Warmann, Grippe (+ Malaria)	vor 3 Mon.	51 (**0, 6, 16, 38**)	32 (6, 26)	15 (7, 8)	1	1	HA —, B +
30	R. Schmidt, Grippe	v. 3 M.	61 (**2, 6, 15, 38**)	31	5 (4, 1)	3	—	HA —, B +
31	L. B., Grippe	v. 4 M.	62	31	2	5	—	HA —, B +
32	R. S., Grippe	vor 3 Mon.	63 (0, 1, 5, 57)	31	2	3	2	HA ++, PP ++ B + 0,7
33	Damig, 23 Jahre, Grippe	vor 3 Mon.	63 (0, 0, 7, 56)	31 (3, 28)	2	3	1	HA +++, PP ++ B + 0,7
34	Esse, Grippe	v. 3 M.	63 (0, 2, 10, 51)	31 (5, 26)	3	2	1	HA +, B + 0,8
35	Bernhard, Grippe (+ Bronchopn).	vor 3 Mon.	61	30	8	1	1	HA —, B + 0,9
36	F. A., Grippe	vor 3 Mon.	63 (0, 1, 9, 53)	30 (6, 24)	3 (1, 2)	3	1	HA ++, Haare im Anfang hell, dann pigmenthaltig. PP ++ B +
37	Busch, Grippe	vor $1^1/_2$ M.	59 (0, 0, 19, 40)	30 (4, 26)	5	4	2	HA +, B +
38	N. A., Grippe	v. 5 M.	65 (0, 2, 10, 53)	29 (1, 28)	4	1	1	HA +, B +
39	L. B., Grippe	v. 3 M.	62	29	7 (3, 4)	2	—	HA ++ b. Stirnparti B + 0,7 Nagelbuck
40	R. S., Grippe	v. 2 M.	61	29	4 (2, 2)	6	—	HA +++, B + 0,6
41	M. B., Grippe	v. 3 M.	64	29	4 (3, 1)	3	—	HA ++, B + Nagelmitte
42	L. W., Grippe	v. 2 M.	66	29 (6, 23)	2	2	1	HA +, B ++

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
43	Ziebach, 52 Jahre, Grippe	v. 2 M.	64 (0, 0, 10, 54)	29 (6, 23)	3	3	—	HA +, B + 0,4
44	R. C., 76 Jahre, Grippe (Kachexie)	v. 2 M.	64 (0, 0, 8, 56)	28	4	3	1	HA ++, B + über Mitte
45	Schlie, 35 Jahre, Grippe	v. 2 M.	68 (0, 0, 9, 57)	28 (4, 24)	3 (2, 1)	1	—	HA +, B + 0,4
46	Schunke, 71 Jahre, Grippe	v. 2 M.	60 (0, 0, 9, 51)	27 (6, 21)	3	10	—	HA ++, B +
47	Becher, 12 Jahre, Grippe (Pleurit.)	v. 3 M.	67 (0, 2, 11, 54)	27 (3, 29)	4	2	—	HA +, B ++
48	N. N., Grippe	v. 2 M.	68	27	4 (3, 1)	1	1	HA ±, B + 0,7
49	Engelmann, Grippe	v. 5 M.	72 (0, 0, 9, 63)	25	1	1	1	HA ++, B ++
50	Wolff, Grippe	v. 2 M.	72 (**5, 9, 11, 47**) Verschieb. n. l.	20 (4, 16)	5 (1, 4)	2	1	HA +++, PP ++, B + 0,5
51	K. D., Grippe (Bronchopn.)	vor $1^1/_2$ M.	73 (0, 1, 7, 63)	19 (3, 16)	4	3	1	B + Nagelmitte
52	R. M., Grippe	v. 5 M.	79	8	13 (10, 3)	—	—	HA +, B + 1,0

die Grippe liegt schon 5 Monate zurück, und es ist daher zweifelhaft, ob der Haarausfall überhaupt durch dieselbe bedingt ist. Fall Nr. 50 zeigt anscheinend normale Werte; es fehlen auch alle näheren Angaben über eine Komplikation; aber aus der starken Kernverschiebung der Neutrophilen, eine erhebliche Einschwemmung von Jugendformen ins Blut, kann man zweifellos auf das Vorhandensein einer Komplikation, etwa einen Absceß, schließen. Der 3. Fall (Nr. 51) zeigt als Komplikation eine Bronchopneumonie. Die Monocytenwerte sind mit Ausnahme von 2 Fällen normal (Nr. 52 und 29). Im Fall Nr. 29 könnte dies durch eine komplizierende Malaria bedingt sein. Erhöhte Werte der Eosinophilen (über 3%) fand ich in 6 Fällen. Da es sich hier aber nie um erhebliche Werte handelt, andererseits die Ursachen davon aber mannigfaltige sind (ich erinnere nur an Helminthiasis, Asthma, Hautkrankheiten wie Ekzeme, Gonorrhöe, Neuropathie, Rekonvaleszenz usw.), so erübrigt es sich darauf einzugehen. Vermehrte basophile Zellen sind aus unbekannter Ursache im Fall Nr. 12 gefunden worden.

Während der Grippe besteht nach „Hildebrandt" eine leichte Leukocytose, in der Rekonvaleszenz starke Lymphocytose. Kroner stellte eine starke Leukopenie und bei günstigem Verlauf dann eine progressive Vermehrung der Eosinophilen und Lymphocyten fest. Nach Alder besteht während der Grippe Leukopenie und Lymphocytenverminderung. Dieselbe ist am stärksten am Tage der Entfieberung. Am 4. und 5. Tage danach finden sich normale Werte, dann bis zum

8. Tage Lymphocytose mit vermehrten Plasmazellen; vom 10. Tage geringe Leukocytose, die in den normalen Blutbefund übergeht. Wir müssen bei unseren Fällen bedenken, daß der Körper schon wieder erstarkt, das Stadium der Rekonvaleszenz überschritten hat, wenn $2^1/_2$ bis 4 Monate nach der Krankheit der Haarausfall eintritt. Es müßten demnach schon normale Blutwerte vorhanden sein, zumal die Eosinophilie der Rekonvaleszenz ja auch schon geschwunden ist. Bevor ich aber auf die Bedeutung dieser so spät nach der Erkrankung noch auftretenden Lymphocytose im Zusammenhang mit dem Haarausfall eingehe, will ich noch einige Blutbilder bei Haarausfällen nach anderen Krankheiten bringen.

Zunächst einige solche nach Erkrankungen der Atmungsorgane. Die Resultate unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des grippösen Haarausfalles. Von diesen 12 Fällen sind 4 Pneumonien, 2 Pleuri-

Erkrankungen der Atmungsorgane.

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Eil, Bronchitis	v. 3 M.	55 (**3, 3, 4, 45**) Verschiebung	38 (3, 35)	5 (3, 2)	2	+	HA +, B ++
2	Bretag, Bronchopneumonie	v. 3 M.	53 (**2, 4, 14, 33**)	34 (11, 23)	11 (4, 7)	2	—	HA ++, B 0,9
3	Kuhnert, 20 Jahre, Pneum., Pleuritis	v. 2 M.	3a) 55 (8, 47) 3b) 54 (2, 52)	30 (6, 24) 34	4 3	8 3	3 3	HA +, B +
4	Holtkemper, Pleuritis	v. 3 M.	62 (4, 58)	31 (4, 27)	5 (4, 1)	3	—	HA ±, 2 × B 0,2 + 0,7
5	Freimark, Bronchitis	v. 3 M.	59 (1, 8, 50)	31	4	3	3	HA, 3 × B 0,5 + 0,6 − 0,9
6	Munter, doppelseitige Pneumonie	v. 2 M.	46	31	9 (6, 3)	14	—	HA +++, PP +, B Nagelmitte
7	Moratz, 21 Jahre, Bronchitis	vor $1^1/_2$ M.	66 (2, 8, 56)	30	3	+	1	HA +, PP +, B −
8	Schulze, 45 Jahre, Bronchit., Grippe	v. 2 M.	66 (6, 10, 50)	30	3	—	1	HA +, PP +, B −
9	Hegermann, 60 J., Pneum., Nephrit.	vor $1^1/_2$ M.	66 (1, 6, 60)	27	5, 5	1,5	—	HA ++, PP + −, B +
10	Vaupel, Pleuritis	v. 4 M.	69 (13, 56)	27 (3, 24)	2	2	—	HA +, B + 0,9
11	Erler, Stauungsbronchitis	v. 2 M.	68	24	6	2	—	HA ±, B + 0,4
12	Erdmann, Bronchitis und Grippe	v. 4 M.	75 (1, 5, 67)	20	3	2	2	HA ?, B ++
	Man vergleiche eine Pneumonie während der Krise mit 3a) und 3b) (Rekonvaleszenz).							
	Pneumonie, Lk 15 800		94 (1, 2, 14, 77)	6	—	—	—	HA —, B —. Lk 15 800

tiden, 4 fieberhafte Bronchitiden und 2 Stauungsbronchitiden. Der eine Fall der Pleuritis zeigt eine Lymphocytose, der andere den Übergang dazu. Von den Pneumonien haben 3 eine Lymphocytose, die 4. erhöhte Lymphocytenwerte. Bei Fall Nr. 6 starke Eosinophilie.

Es ist interessant, im Fall Nr. 3 zu beobachten, wie (3a) bei beginnendem Haarausfall noch das typische Rekonvaleszentenblutbild besteht mit erhöhtem Lymphocytenwerte und vermehrten Eosinophilen, wie aber bei bestehendem Ausgleich und noch vermehrtem Haarausfall zwar die Eosinophilie als Zeichen der Rekonvaleszenz verschwindet, dagegen eine Lymphocytose auftritt. Zum Vergleiche hiermit gebe ich noch ein Blutbild während der Krise. — Von den fieberhaften Bronchitiden zeigten 2 erhöhte Lymphocytenzahlen, 2 Lymphocytosen.

Hingegen zeigt die chronische Bronchitis (11, 12) bei Stauung und Emphysem normale Werte. Es war in diesen Fällen der Haarausfall auch fraglich.

Bei dem Haarausfall nach fieberhaften Erkrankungen der Atmungsorgane haben wir also in 60% Lymphocytosen, in weiteren 40% wenigstens erhöhte Lymphocytenwerte.

Was die akute und chronische Tuberkulose für einen Einfluß auf die Haut mit ihren Anhangsgebilden ausübt, ist bekannt. Infolge allgemeiner Anämie kommt es zu Ernährungsstörungen der Haut. Dieselbe wird blaß, fahl und grau, faltig, trocken, spröde und schuppend. Dabei verfärbt sie sich häufig livid, cyanotisch.

Infolge dieses chronischen Leidens kommt es oft nicht zur Bildung der Beauschen Querfurche am Nagel. Vielmehr werden die Nägel spröde und brechen leicht. Sie nehmen cyanotische Verfärbung an und krümmen sich volarwärts, klauenförmig: die bekannte hippokratische Krümmung der meisten Lungenleiden, bei Empyem, Bronchektasien und Herzfehlern.

Auch an den Haaren machen sich degenerative Vorgänge bemerkbar; ganz im Gegensatz zu der volkstümlichen Ansicht, die sich den Tuberkulösen gewöhnlich mit vollem, glänzendem Haar vorstellt, verlieren die Haare ihren Glanz, werden trocken, atrophieren und spalten sich. Sie fallen aus und auch ihre Zugfestigkeit nimmt erheblich ab, wie man es durch Bestimmung der Tragfähigkeit feststellen kann. Frühzeitiges Ergrauen macht sich bemerkbar. Häufig ist hier der Haarausfall auch nicht diffus, sondern erstreckt sich besonders auf den Hinterkopf. Es zeigen sich kleine haarlose Stellen. Pohl-Pincussche Einschnürungen, ebenso wie die Beauschen Furchen wird man wohl nur nach akuten Schüben der Krankheit, oder durch interkurrente Krankheiten hervorgerufen, finden.

Im Blute tritt bei längerer Dauer der Tuberkulose eine Eiweiß-



verarmung, eine Hydrämie, sowie ein verringerter Hämoglobingehalt, eine Anämie, auf. Das Leukocytenblutbild ist im Gegensatz hierzu nach Neubert und v. Limbach normal. Doch findet man bei chronischer Tuberkulose mit Kavernenbildung und geringem Fieber oft Leukocytose. Auch die Tuberkulinkuren bewirken eine akute, aber rasch verschwindende Leukocytose und eine Zunahme der Eosinophilen. Dadurch und häufig durch eitrige Prozesse dürfte eine zu erwartende Lymphocytose leicht verdeckt werden.

Tuberkulose.

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Akute Tuberkulose, Pleuritis, Alter 2 Jahre	Hb. 60 E. 4,68 L. 8700	38	58	6	1	—	B +
2	Akute Tbk., Alter 3 Jahre		55	42	3	—	—	B +
3	Schmidt, 56 Jahre, Lungentuberkul. Grippe, Pleuritis		53 (0, 0, 7, 46)	40	5	—	2	HA +, PP + +. B ·
4	Lungentuberkulose, Alter 20 Jahre		59 (0, 3, 6, 51)	34 (5, 29)	+1 Riederf. 1	4	1	HA +
5	Beck, 18 Jahre Tuberk., Lues		63 (0, 0, 9, 54)	30 (4, 26)	6 (3, 3)	1	—	HA + +, + herdförmiger Haarausfall. B + 0,9
6	Schulz, 62 Jahre, Tuberkl., Grippe	vor 3 Mon.	66 (2, 5, 11, 49)	30	2	1	1	HA +, PP + (wohl Grippe), B + +
7	Ak. Tbk., 11 Jahre, mit Fieber	vor 5 Mon.	64 (0, 0, 9, 55)	28 (6, 22)	3	4	1	HA + + + sehr stark. B +
8	Hoffmann, chron. Tbk. m. eiternd. Fisteln, Dilat. cord.	Hb. 65 Er. 4,6 L. 7100	69 (0, 5, 11, 57)	27	3	1	1	HA + +, 2 × B 0.4
9	Lungentuberkulose		67 (0, 2, 10, 55)	27 (7, 20)	2	2	1	HA +, B +. Nägel sehr brüchig
10	Bomberg, chron. Tbk., Grippe v.	vor 2 Mon.	68 (1, 3, 9, 54)	24 (3, 21)	6	2	—	HA + +, B +
11	Meyer, Grippe 2 ×	vor 3 Mon.	74 (0, 1, 16, 57)	23	2	1	+	HA + +, B +
12	Erdmann, 42 Jahre, Tbk., Grippe	vor 2 Mon.	75 (0, 3, 7, 63)	20	3	2	2	HA ?, B + +
13	Felix, Pleuritis, Tuberkulose	Hb. 78 E. 5, L. 10000	75 (0, 0, 8, 67)	20	3	2	—	HA + +, B +



In 13 Fällen, die bei vorhandener Tuberkulose entweder die Beauschen Linien, den Haarausfall oder beides zeigten, wiesen 4 eine starke Lymphocytose, 5 weitere einen Übergang zur Lymphocytose auf. 4 hatten normale Werte. Da 3 von letzteren aber durch eine Grippe, 1 durch Pleuritis kompliziert waren, wird die bestehende Komplikation dies wohl verursacht haben.

Diphtherie.

r.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Erna Rose, 14 J., Diph.	vor 5 W.	56 (0, 0, 7, 49)	38 (2, 36)	2	4	+	B 0,3
	v. 4 Wochen	vor 1 M.	55 (0, 0, 12, 43)	41 (1, 40)	2	2	+	do.
2	W. Hahn, 7 J., Diphtherie	vor 5 W.	40 (0, 0, 6, 34)	40 (8, 32)	3	16	1	HA —, Nagelausfall +
3	11 Jahre, Diph.	vor 6 W.	49 (0, 2, 10, 37)	35	7	9	—	B +
4	6 Jahre, Diph.	vor 1 M.	43	32	2	21	2	B+
5	S. Liebermoos, Diphtherie	vor 6 W.	Hb. 90, Rb. 4,5, W. 4400 65 (0, 0, 13, 52)	30 (2, 28)	2	2	+	B + 0,4
6	Diphtherie	vor 2 M.	Hb. 72, Rb. 4,6, W. 4600 66	21	13 (1, 12)	—	—	HA + Nagelausfall

Nun komme ich zu den akuten Infektionskrankheiten im engeren Sinne. Zunächst habe ich hier 6 Fälle von Diphtherie zusammengestellt. Experimentell läßt sich ja durch örtliche Injektion von Diphtherietoxin Haarausfall erzielen. Ich selbst habe aber nach Erkrankung an Diphtherie nur in einem Falle leichten Haarausfall gesehen. Bei diesem lag die Krankheit 2 Monate zurück. Bei den übrigen 5 Fällen, die allerdings schon 4—6 Wochen nach der Krankheit beobachtet wurden, konnte ich noch keinen Haarausfall bemerken; dagegen waren die Beauschen Linien bei sämtlichen Fällen außerordentlich stark ausgeprägt. In 2 Fällen kam es sogar zum Nagelausfall an den Zeigefingern. Das Blutbild ergab in 4 Fällen (66%) eine starke Lymphocytose, in 1 Fall den Übergang dazu, insgesamt also in 83% Lymphocytenvermehrung. In 4 Fällen findet sich ausgesprochene Eosinophilie. Normalerweise tritt bei Diphtherie eine starke Leukocytose (relative und absolute) auf. Diese wird durch eine geringe Lymphocytose und Eosinophilie späterhin abgelöst.

Einen Fall von Variola, nach dem der Haarausfall besonders stark zu sein pflegt, hatte ich keine Gelegenheit zu beobachten. — Danach ist es besonders der Scharlach, in dessen Gefolge äußerst starke Haar-

Scharlach.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen	
1	Elis. Honbikoloz, 8 Jahre, Scharlach	Am 27. IV. 20 zu Beginn der Krankheit v. 3 M.	68	28	1	1	2	Hb. 85 Rb. 4,2 L. 20000	HA – B –
2	dgl., dgl.	Am 13. VII. 20	54 (0, 1, 5, 48)	37 (1, 36)	6 (4, 2)	2	1	Hb. 90 Rb. 4,8 L. 10000	B + PP ++ HA + – – –
3	M., Scharlach	v. 2 M.	62 (0, 1, 25, 36)	28 (28)	6 (4, 2)	2	2	B + PP + HA ++	
	Malaria.								
4	Reumut, 32 Jahre, Malaria, Ap. Milzschwellung u. Gelbsucht		48 (0, 2, 13, 35)	37 (37)	12	2	—	B + HA +	

ausfälle auftreten. Sehr stark und deutlich war in den beiden Fällen, die ich beobachtete, die Pohl-Pincussche Marke zu sehen. Auch die Nagelfurchen waren sehr gut ausgeprägt. Bei Fall Nr. 1 nach der Entfieberung starke Vermehrung der Leukocyten, dabei fehlt Eosinophilie, die gewöhnlich sonst beim Scharlach vorhanden ist. Derselbe Fall (Nr. 2) zeigt nach 3 Monaten stärksten Haarausfall und bedeutende Lymphocytose. Der andere Fall (Nr. 3) zeigt erhöhte Lymphocytenzahlen neben starkem Haarausfall.

Danach weist auch eine infektiöse Gelbsucht mit alter Malaria und Milzschwellung sehr starke Lymphocytose neben Monocytose auf.

Bei Magen- und Darmerkrankungen sind die Hornanhänge der äußeren Haut ganz besonders empfindlich. Schon unter dem Futterwechsel leidet das Haarkleid der Tiere. Übermäßige Salzzufuhr beeinträchtigt auch das Wachstum der Wolle. Aber noch viel mehr wird das Haar bei infektiösen Erkrankungen, wie Typhus, Ruhr, Cholecystitis und Enteritis, in Mitleidenschaft gezogen. Besonders nach Typhus, wie schon seit alters her bekannt, fällt das Haupthaar büschelweise aus. Besonders bei Fall (Nr. 4) brauchte man das Haar kaum zu berühren, so behielt man davon eine Portion in der Hand. Hinterhaupt und Schläfen waren schon nach etwa 5wöchiger Krankheit ganz kahl. Die Pohlsche Marke konnte man selbstverständlich an den spärlichen, überlebenden Papillenhaaren mit Leichtigkeit finden. An den Nägeln sind die Furchen teilweise so tief, daß es zu Einrissen und Spaltbildung kommt. Im Beginn des Typhus besteht eine Leukopenie (cf. Nr. 1),

die Neutrophilen erfahren eine degenerative Kernverschiebung nach rechts mit ausgesprochener der stabkernigen Neutrophilen. Die Eosinophilen sind verschwunden. Die Lymphocyten sind im 1. und 2. Stadium

Infektionskrankheiten besonders des Magendarmkanals.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Walgast, 21 Jahre, Gastritis	vor $1^1/_2$ M.	66 (8, 58)	30	3	—	1	HA +, PP +, B +
2	Buchholz, 29 Jahre, Enteritis	v. 2 M.	69 (1, 3, 55)	40	—	1	—	HA +, B +, Hb 95, E 4,9, L 4400
3	Grise, Febris herpetica	v. 2 M.	62 (1, 7, 56)	31	4	2	1	HA —, B Nagelmitte
				Typhus.				
1	Schramm, 18 Jahre, Typhus	22. V. 1920	64 (6, 31, 27)	24	12	—	—	HA —, PP —, B —, L 4600, E 2,9, Hb 53.
		29. V. 1920	63 (4, 30, 29)	25	12	—	—	HA —, PP —, B —, L 3800, E 2,9.
2	dieselbe	27. VII. 1920	57 (1, 10, 46)	36 (5, 31)	5	1	1	HA beginnt, PP ++, B 0,8.
3	Wegener, 42 Jahre, Typhus	vor $4^1/_2$ M.	48 (6, 42)	46 (8, 38)	3	3	—	HA +, B +.
4	Arndt, 6 Jahre, Typhus	ver-	53 (1, 2, 11, 39)	39 (9, 30)	4	—	—	HA sehr stark, bes. Hinterkopf und Schläfen, fast kahl. B ++, Nagelwechsel
		schied. Tagen	57 (1, 2, 8, 48)	40 Riederf. 3	2	1	—	
		3 M.	58 (1, 2, 10, 42)	40 (17, 23)	3	1	—	
				Ruhr.				
1	Ruhr	v. 2 M.	50	41	2	7	—	HA ++, PP +, B 0,9,
2	Ruhr	v. 4 M.	55 (6, 39)	33 (4, 29)	6	4	2	HA ++, PP +, B 1,0
				Cholecystitis.				
1	Cholecystitis	v. 5 M.	58	30	5 (4, 1)	6	1	HA ++, B + Nagelende
2	Hempel, 31 Jahre, Cholecystitis	v. 2 M.	57 (1, 11, 45)	31 (4, 27)	4 (3, 1)	7	1	HA ++, Hb 70, PP +, E 4,9, B +, Lk 9500
				Cystitis, Pyelitis.				
1	Behrend, 23 Jahre, Cystitis	v. 3 M.	70 (9, 61)	30	—	—	—	HA ?, B +
2	Horstmann, 45 Jahre, Cystitis, Pyelitis	dgl.	71 (10, 61)	23	4	1	1	HA +++, PP +, B +



vermindert, am Ende des 2. Stadiums vermehren sie sich über die Zahl der neutrophilen Leukocyten hinaus. Es kommt zur charakteristischen Lymphocytenkreuzung. Nach 3 Monaten finden wir neben Haarausfall und Querfurchen in allen unseren 3 Fällen starke Lymphocytose. Genau so, wie bei diesen Typhusfällen, nur daß der Haarausfall nie eine solche Stärke erreicht, verhält es sich bei dem Haarverlust im Gefolge von Gastritis, Enteritis, Ruhr: In 100% finden wir Lymphocytose, bei Ruhr und Cholecystitis dazu noch Eosinophilie. Bei der Cystitis, wo auch starke Querfurchen aufzutreten pflegen und das Haarwachstum (nach den Beobachtungen Moleschotts) vermindert ist, wird wohl die evtl. vorhandene Lymphocytose durch die bestehende Blaseneiterung verdeckt.

Nach septischen Infektionen, besonders genitaler Ätiologie, finden sich immer Querfurchen an den Nägeln, auch ist der Haarausfall nicht unbedeutend. Bei 6 Fällen von Sepsis fand ich dreimal Lymphocytose, zweimal vermehrte Lymphocytenzahl. Ein Fall mit normaler Lymphocytenzahl, Eosinophilie und Monocytose zeigte Kernverschiebung nach links bei den Neutrophilen, was auf eine verborgene Eiterung deutet. Eosinophilie fand ich dreimal. Bei 5 Fällen von Gelenkrheumatismus zeigte der eine (Nr. 7) sehr starken Haarausfall verbunden mit Lymphocytose; bei den anderen 4 Fällen, bei denen der Haarausfall nur mäßig war, fanden sich zweimal normale Lymphocytenwerte; in den anderen beiden Fällen (Nr. 5, 8) bestand Lymphopenie verbunden mit einer starken Kernverschiebung nach links bei den Neutrophilen, als Zeichen des Vorhandenseins einer Komplikation, etwa einer bevorstehenden Endokarditis. In summa fanden sich bei 11 Fällen von Sepsis und Gelenkrheumatismus in 6 Fällen = 54% Lymphocytenvermehrung, in 5 Fällen = 46% Eosinophilie.

Hiermit will ich die akuten Infektionskrankheiten, soweit sie einen diffusen Haarausfall hervorrufen, verlassen.

Chronische Erkrankungen des Stoffwechsels, wie Fettsucht, Diabetes, Gicht, gehen oft auch mit chronischem Haarverlust einher. Auch tritt derselbe im Gefolge einer Carcinomkachexie auf. Bei Chlorose und anderen Blutkrankheiten ist dasselbe der Fall. Doch ist der Haarverlust hier überall sehr allmählich, Haarmarken lassen sich nicht nachweisen. Nur selten, und auch wohl dann nur durch interkurrente Krankheiten hervorgerufen, findet man Querfurchen der Nägel.

Im Gegensatz hierzu findet sich ein deutlicher Haarausfall oder überhaupt verminderter Haarwuchs bei Störungen der inneren Sekretion. Der Einfluß der Hypophyse, der Keimdrüsen und der Schilddrüse auf das Haarwachstum ist bekannt. Beim Hypogenitalismus finden wir neben Veränderungen der Hypophyse eine Adipositas und Fehlen der Schamhaare.



Sepsis und Polyarthritis rheumatica.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Rose, 20 Jahre, Hkryptog. Sepsis	v. 3 M. genit. Inf.	52 (8, 0, 1, 43)	44	4	1	1	HA +++, PP ++, B +, Lk 12550
2	Sepsis + Endokarditis	vor 4½ M.	56 (12, 0, 1, 43)	39	5	3	0	HA +, B +
3	Schulze, 21 Jhr., Endokardit + Neurit. optica	v. 3 M.	53 (0, 2, 6, 48)	35	3	8	1	HA ++, PP +, B +
4	Akute Arthritis, 52 Jahre	v. 2 M.	63 (1, 6, 10, 45)	31	3	1	2	HA +++, B + Nagelmitte
5	Puerperalfieber	v. 3 M.	64	29	4	3	—	HA ++++, PP ++, B +
6	W. R., 23 Jhr., Sept. Pleuritis	v. 2 M.	64 (1, 63)	28 (14, 14)	1	6	1	HA + März, Lk 2200, B + Mai, Lk 2200
7	Sept. Pleuritis, 24 Jahre	v. 3 M. genit. Inf.	52 (2, 7, 7, 36)	24 (4, 20)	15 (9, 6)	8	1	HA ++, B +
8	Kruse, 26 Jahre, Polyarthr. rheumat.		73 (3, 70)	24	—	3	—	HA ±, B +
9	Arthritis, 48 Jahre	v. 3 M.	72 (1, 3, 68)	23	2	3	—	HA +
10	Schindler, 34 Jahre, akut. Gelenkrheumat. mit Fieber	v. 2 M.	77 (2, 4, 10, 61)	16	2	4	1	HA +, B + Nagelmitte
11	Polyarthritis rheumat. mit Übergang zur Endokarditis		83 (5, 5, 5, 68)	12	-	5	—	HA +, Lk 7150

Bei stärkerem Morbus Basedow tritt häufig neben vielen anderen Veränderungen innerer Organe eine starke Alteration der Haut sowie Haarausfall ein. Die Haut verliert ihren Turgor, das Gefäßsystem gerät in Unordnung. Häufig treten profuse Schweiße auf. Die Haare und Nägel werden brüchig. Die Haare werden struppig und fallen aus, an den Nägeln sind jedoch kaum Querfurchen vorhanden. Ähnlich verhält es sich mit Myxödemkranken. Die Haut bekommt eine eigentümliche, elastische, pralle Schwellung und ist äußerst trocken. Die Haare, besonders die Brauen, fallen aus. Besonders das lange Haupthaar der

Frauen geht verloren, so daß sie sich kaum einen Zopf flechten können. Im Blutbild finden sich bei allen diesen Störungen der inneren Sekretion vielfach Lymphocytosen. Antonelli fand nach Kastration bei Hunden Leukopenie und Lymphocytose. Heimann stellte nach Entfernung der Ovarien Lymphocytose, die nach Injektion von Ovarialextrakt zurückging, fest. Mohr beobachtete beim Status thymico-lymphaticus deutliche Lymphocytose. Beim Basedow besteht nach Kocher häufig Leukopenie (vgl. Nr. 3, 5) und eine relative und häufig auch eine absolute Lymphocytose.

Basedow und Myxödem.

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Myxödem mit akromegalen Symptomen		63 (2, 2, 4, 55)	37	1	—	—	HA bes. d. Augenbrau:
2	Weise, Basedow + Lues		52	46	1	1	1	HA + dgl.
3	Kirschog, Basedow		55	37	2	6	—	Struma, Exophth., HA ++
4	N. N., Basedow		63 (3, 60)	35	2	1	—	HA + bes. Augenbrau
5	H. P., 4 × operiert, Basedow		27,6	60	4,7	6,6	1	HA +, 4 × operiert. Hb 86, E 2,6, I 1· Lk 3200
6	N. N., Basedow		65 (6, 59)	31	1	2	0,2	HA bes. Augenbraue
7	N. N., Basedow		63	29	1	1	1	HA ++, B —
8	E. F., Basedow		65	28	2	3	1	HA +, B —
9	Wolff + Pleuritis	v. 4 M.	67 (0, 4, 16, 45)	28 (8, 20)	1	3	1	HA +, B 0,2
10	H. N. + Grippe	v. 2 M.	50	26	12	2	—	HA +, B ++, Hb · E 4,5, Lk 3650

Diese Lymphocytose entsteht posttoxisch durch Hyperfunktion des hyperplastischen, lymphatischen Apparates, während die Leukopenie als Insuffizienzerscheinung des Knochenmarkes zu deuten ist. Ähnlich verhält sich das Blutbild Myxödematöser. In den 10 hier gesammelten Fällen, in denen sich überall ein mäßiger bis starker Haarausfall vorfand, handelt es sich einmal um Myxödem mit akromegalen Symptomen, in den anderen 9 Fällen um Morbus Basedow. Veränderungen der Nägel bestanden zweimal (Nr. 3, 4), hervorgerufen durch interkurrente Krankheiten (Grippe, Pleuritis). Es bestand in 6 Fällen starke Lymphocytose (Fall 5: bis 60%), in den übrigen 4 Lymphocytenvermehrung.

Bei allen vorher besprochenen Haarausfällen handelt es sich im wesentlichen um die gleiche Erscheinung. 6—12 Wochen nach über-

standener Krankheit fallen die Haare stärker oder schwächer, aber ziemlich akut aus; an den überlebenden Papillenhaaren findet sich die Pohl-Pincussche Marke, die Nägel zeigen Beausche Querfurchen.

Nicht so bei der chronischen Syphilis. Der syphilitische Haarausfall tritt in disseminierten, areolären Herden auf. Solche herdförmige Alopecie ist symptomatisch unverkennbar für Lues. Am Hinterkopf und an den Schläfen sieht man, ähnlich einem von Motten angegriffenen Pelz, zahlreiche kleine, kahle Stellen. Beim genaueren Betrachten sind dieselben aber nie ganz kahl, sondern zeigen noch eine Anzahl kleinerer und lichterer Haare. Aus einiger Entfernung betrachtet, erscheint die Alopecie noch deutlicher als aus der Nähe. Sie könnte nur evtl. verwechselt werden mit einer herdförmigen Alopecia parvimaculata nach Furunkulose der Kopfhaut oder kleinfleckiger Alopecia areata. Besonders typisch für die Alopecia sympt. ist die Lichtung der Augenbrauen, nach Fournier „als signe d'omnibus" besonders bei Frauen bekannt. Gewöhnlich beginnt der Ausfall etwa in 5 Monaten nach Auftreten des Primäraffektes. Auffallend häufig ist die Alopecia sympt. mit einem Leucoderma verbunden — wie auch in unseren Fällen. Die Kopfhaare zeigen selten die Pohl-Pincussche Marke; öfters ist diese an Augenbrauen, Lid- und Barthaaren sichtbar. Das cheveu massué Sabourauds ist dort häufig. Gemäß der steigenden oder sinkenden Virulenz dieser chronischen Infektionskrankheit, die in Perioden teils infolge der Behandlung, aber auch ohne dieselbe infolge der sich mehrenden Resistenzkräfte des Körpers an- und abschwillt, nehmen die Haare pathologische Gestalt an. Unregelmäßig wechselt Haarverdünnung, Markverlust mit Verdickungen, auch finden sich pathologische Spindelbildungen. Giovannini nimmt eine örtliche Erkrankung an, gestützt auf die Beobachtung von entzündlichen Vorgängen am Haarfollikel; perivasculärer Plasmazellen und Leukocytenexsudation, ganz abgesehen natürlich von dem Haarausfall auf den Papeln des behaarten Kopfes. Unter dem Einfluß der Therapie geht der Haarausfall bald zurück.

An den Nägeln beobachtet man nichts den Beauschen Linien Analoges. Zwar kennt man besonders bei der Lues der kleinen Kinder Nagelveränderungen, die Onychia und Paronychia syphilitica; aber da diese nichts Gemeinsames mit den Querfurchen haben, so lasse ich sie unberührt.

Im Blutbild finden wir im 2. Stadium der Lues, um das es sich hier ja handelt, nach Bésancon et Labbé mäßige neutrophile Leukocytosen verbunden mit Monocytose und leichter Vermehrung der Mast- und Eosinophilenzellen. Hauck findet übereinstimmend mit Bésancon et Labbé, Sabrazèz und Mathis eine starke Hyperleukocytose. Als hervorstechendes Merkmal bezeichnet er, wie auch Rille, die Monocytose verbunden mit geringer Mastzellenvermehrung. Die Werte der Lympho-

cyten betragen bei rezidivierender Lues über 20, bei Lues I unter 20. Im ganzen findet Hauck kein für Lues typisches Blutbild. Unter Hg-Behandlung geht die Hyperleukocytose, die Lymphocytenzahl zurück; es besteht Neigung zu Vermehrung der Mast- und Eosinophilenzellen.

Alopecia symptomatica bei Lues.

Nr.	Name und Krankheit	Leukocyten	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Nalakowski	40	50	8	2	—	HA + Leucoderm
		60	38	3	1	—	
2	Wegmann	45 (4, 41)	48 (10, 38)	5	1	—	HA +
3	Kusche	51	45	3	1	—	HA +
4	Klage	51	43	6	—	—	HA +
5	Henke	43 (10, 33)	43 (10, 33)	10	4	—	HA +
6	Jacobitz	50 (7, 43)	42 (8, 34)	6	2	—	HA +
7	Hardoth	50	41	8	1	—	HA + Leucoderm
8	Diener	46 (7, 39)	39 (6, 33)	3	6	3	HA + Leucoderm
9	Hamann	51 (19, 32)	39 (10, 29)	4	6	—	HA +
10	Bartvich	55 (1, 3, 15, 39)	38 (6, 32)	3	4	3	HA + Leucoderm
11	Schulz	46 (6, 40)	38 (2, 36)	6	10	—	HA +
12	Berger	50 (6, 44)	37 (7, 30)	8	3	2	HA +
13	Urban	50 (0, 2, 10, 38)	36 (36)	9	3	2	HA +
14	Kretzschmar	60	35	6	—	—	HA + Leucoderm
15	Stan	51 (8, 43)	35 (8, 27)	8	4	1	HA +
16	Thiele	62 (8, 54)	33 (5, 28)	2	2	1	HA +
17	Goßlich	60	30	8	2	—	HA +
18	Weise	64	30	5	1	—	HA +
19	Austel	68 (0, 2, 17, 49)	26 (3, 23)	7	—	1	HA +
20	Heuer	76	23	—	1	—	HA —
21	Heilmann	72	23	3	2	—	HA +
22	Otto	75	98	6	1	—	HA +

Wir finden bei 22 hier zusammengestellten Fällen syphilitischen Haarausfalls 16 mal (= 75%) eine äußerst starke Lymphocytose, 3 mal (= 13%) erhöhte Lymphocytenwerte, 3 mal normale Werte. In 8 Fällen vermehrte Monocytenzahlen, in 6 Fällen (27%) vermehrte Eosinophile; in 3 Fällen leichte Mastzellenvermehrung. Also auch hier, wie bei all den übrigen Haarausfällen, beherrscht die Lymphocytose das Bild.

Zum Schluß sei es mir noch vergönnt, auf einen Haarausfall einzugehen, bei dem auch keine anatomischen Veränderungen irgend-

welcher Art, z. B. der Kopf- und Gesichtshaut, nachzuweisen sind, der Alopecia areata. Nichts deutet auf eine lokale Natur des Leidens hin; aber auch keine Tatsache spricht für das Vorhandensein eines inneren Leidens. Ein klinisch gesunder Mensch wird von diesem Haarausfall plötzlich befallen. Die Ursache dieses Leidens aber bleibt bisher noch ein Rätsel.

Häufig findet man in der Kasuistik Fälle angeführt, die mit Nagelveränderung kombiniert sind.

Bettmann beschreibt diese Erscheinungen an den Nägeln als Kannelierungen mit reihenweise angeordneter Tüpfelung. Charmeil nennt sie Onychose péladique. Joseph beobachtete einige Male zahlreiche feinste, nadelstichartige Vertiefungen an den Nägeln. Leven beobachtete gleichzeitig Onycholysis. Ferner ist häufig die Kombination mit Hautveränderungen, Vitiligo und Sklerodermie, beschrieben worden. Auch finden wir einige Angaben über Zusammentreffen der Alopecia areata mit Morb. Basedow und Morb. Addison und Struma. Störungen des Allgemeinbefindens, wie Kopfschmerz, Par- und Hyperästhesien sind häufig. Hutchinson beobachtete ferner oft Gewichtsabnahme, Schlaffheit, Ermüdung.

Alopecia areata.

Nr.	Name und Krankheit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Kaufmann	48	41, 5	8,5	2	—	Ophiasis
2	Franke	53 (0, 0, 3, 50)	36 (3, 33)	6	4	1	Kreisrunder fünfmarkstückgroßer Herd am Hinterkopf
3	Stolpe	55 (1/2, 1/2, 4, 50)	35 (2, 33)	5	4	1	Größere und kleinere Herde im Bart und im Nacken
4	Müller	60	31	5	4	—	Alopecia areata totalis
5	Goldbach	63 (0, 1, 8, 54)	28 (1, 27)	5	4	0	Zwei Herde am Hinterkopf
6	Haber	65 (0, 0, 6, 59)	26	4	5	—	Kopf von zahlreichen Herden bedeckt
7	Willingshofer	71	26	2	1	—	
8	N. N.	73, 76	23, 91	1,02	1,16	0,15	
9	Wiskowski	68, 1	22, 1	0,9	8,6	0,3	
10	Czarnikow	78	21	—	1	—	

Da drängt sich die Frage auf, ob dieses Zusammentreffen der Alopecia areata mit Nagel- und Hautveränderungen sowie mit Störungen des Allgemeinbefindens ein rein zufälliges ist. Ob nicht alle Fälle, die



nicht auf nervöser Grundlage stehen, Ausdruck eines Allgemeinleiders unbekannter Natur sind, das vielleicht durch eine Infektion, aber nicht örtlicher Natur, oder durch eine Stoffwechselstörung der inneren Sekretion hervorgerufen wird? Über die Beantwortung dieser Frage könnte eine Veränderung des Blutbildes entscheiden.

Von 10 Fällen zeigen 4 deutliche Lymphocytose, 3 weitere erhöhte Lymphocytenwerte: insgesamt also bei 70% vermehrte Lymphocyten. Die restlichen 3 Fälle zeigen normale Werte. Auffälligerweise treffen wir ferner in 60% vermehrte Eosinophile. Leider sind diese Alopecia-areata-Fälle nicht zahlreich genug, um schon aus diesen Werten irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Bevor man ein Urteil fällen kann, muß man noch weitere Blutbilder abwarten. Aber es genügt ja bezüglich der Alopecia areata die Frage angeschnitten zu haben.

Zusammenfassend haben wir bei symptomatischen Haarausfällen aller Art unzweideutig eine bestehende Lymphocytose festgestellt. Wie sollen wir nun diesen Befund bezüglich des Haarausfalles verwerten? Die Lymphocytose, die hier vielfach mit atypischen Lymphocytenformen und abweichenden Kernbildern verbunden war, zeigt einen Reizzustand des lymphatischen Systems an; eine etwa daneben bestehende Leukopenie einen geringen Grad von Insuffizienz des Knochenmarkes.

Handelt es sich hier um eine postinfektiöse Lymphocytose, wie sie in der Rekonvaleszenz auftritt, entsprechend dem Gesetz, daß diejenige Zellart, die während der Krankheit vermindert war, vermehrt ist und daß ein pendelnder Gleichgewichtszustand zwischen den einzelnen morphologischen Elementen besteht? Dies ist sicher nicht der Fall: denn eine postinfektiöse Lymphocytose tritt etwa schon 5 Tage nach der Entfieberung oder Besserung auf, um einige Tage danach normalen Verhältnissen Platz zu machen. Ferner ist die Lymphocytose der Rekonvalescenz auch stets mit starker Eosinophilie verbunden, die wir aber nur in der Minderzahl unserer Fälle feststellen konnten. Die postinfektiöse verschwindet übrigens ebenso schnell wie die Lymphocytose. Die wenigen festgestellten Eosinophilen können auch durch Oxyuriasis und ähnliches hervorgerufen sein.

Ferner hat man auch erhebliche Lymphocytosen im Blutbild des Gesunden während des Krieges feststellen können, welche mit erheblicher Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl einherging. Schilling-Torgau stellte in den Tropen 30—40% Lymphocyten fest. Aber während Galambos und Torday 13—40% Lymphocyten als häufige, physiologische Schwankungen des Lymphocytenanteiles ansehen, hält weder Nägeli noch Schilling-Torgau diese Werte für normal. Schilling führt sie auf unterschwellige, aber noch nicht krankmachende Reize zurück. Nach Klieneberger ist die Ursache des Kriegsblutbildes eine



Allergiewirkung durch wiederholte Typhusimpfung. Reuthe und Serenski machen einen alimentären Faktor dafür verantwortlich: Während bei gemischter Kost das Blutbild normal sein soll, tritt bei vorzugsweiser Kohlenhydratnahrung eine Lymphocytose, bei Fettnahrung eine neutrophile Leukocytose auf. Schließlich konstruiert Bauer eine hypoplastische, konstitutionelle Lymphocytose mit degenerativem Blutbild.

Doch inzwischen hat der Krieg und mit ihm die wiederholten Schutzimpfungen und die verstärkte Ernährung mit Amylaceen aufgehört. Daher reicht auch das Kriegsblutbild für die Erklärung der Lymphocytose nicht aus.

Doch finden wir bei allen Störungen der inneren Sekretion eine Lymphocytose, wie auch bei Affektionen des vegetativen Nervensystems. Gifte, die auf dasselbe wirken, rufen auch im Blute Veränderungen hervor. So erzeugt das innersekretorische Produkt der Nebenniere, das Adrenalin, welches eine Reizwirkung hat, eine starke Lymphocytose. Ebenso gibt es eine Pilocarpinlymphocytose, während das den Sympathicus lähmende Atropin zu einer Vermehrung der Eosinophilen und Neutrophilen führt.

Es ist uns bekannt die Abhängigkeit des Haarwachstums vom vegetativen Nervensystem wie auch von der inneren Sekretion, vielleicht auf dem Wege des autonomen und sympathischen Systems. So weist uns denn die Lymphocytose hin auf die Störung eines Zentrums der inneren Sekretion, von dem in gleicher Weise Haarwachstum und Blutbild abhängen.

Literatur.

Heller, Die Krankheiten der Nägel. Berlin 1900. — Heller, Vergleichende Pathologie der Haut. — Joseph, Lehrbuch der Haarkrankheiten. Leipzig 1910. — Matsuura, Die Dickenschwankungen des Kopfhaares des gesunden und kranken Menschen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **62**, 272—291. — Pinkus, F., Haarausfall nach Grippe. Med. Klinik 23. II. 1919. — Pinkus, F., Haarausfall nach fieberhaften Krankheiten. Med. Klinik **37**, 16. IX. 1906. — Pinkus, F., Die Einwirkungen von Krankheiten auf das Haarkleid des Menschen. Berlin 1917. — Pohl, Nova acta physic. med. **64**. 1895. — Pohl, J., Über die Einwirkung seel. Erregung des Menschen. Nova acta d. Kais. Leop. Carol. **94**. Halle. — Pohl-Pincus, Das polarisierte Licht als Erkennungsmittel. Monatsbl. f. prakt. Dermatol. **86**, 216. — Pohl-Pincus, Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Kopfhaares. Dermatol. Zentralbl. **3**, Nr. 3, Dez. 1899. — Bauer, Die konstitut. Disp. zu inneren Krankheiten. Wien 1917. — Grawitz, Klin. Pathologie des Blutes. — Lampe-Saupe, Blutbild bei Gesunden während des Krieges. Münch. med. Wochenschr. 4. IV. 1919, Nr. 14. — Nägeli, Blutkrankheiten. — Schilling-Torgau, Das Blutbild. — Bésançon et Labbé, Traité d'Hématol. Paris 1904. — Hauck, Leukoc. i. II. Stad. d. Syph. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1906. — Sabrazès et Labbé, Note sur l'état du sang dans la syph. Soc. de biol. — Rille, Über morphologische Veränderungen des Blutbildes bei Syphilis.

Zur Kenntnis tubulöser Hautgeschwülste

Von

C. Kreibich.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. November 1921).

Im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 70 beschrieb ich als Adenoma folliculare papilliferum einen epithelialen systematisierten Nävus und führte die schweißdrüsenähnlichen Gänge auf die Haarbälge zurück. Diese Auffassung wurde in der Folge einstimmig abgelehnt, so von Ricker und Schwalb (Monographie Karger 1914) und E. Hoffmann und Friboes. Veranlaßt wurde meine damalige Deutung durch die Endigung mancher Schläuche im Follikel, wobei das Haar beiseite geschoben war, was Ricker und Schwalb an die Möglichkeit einer Kombination von Haarbalg und Schweißdrüsengeschwulst denken ließ, während Hoffmann und Friboes nach meinen eigenen Präparaten diese Tatsache auf Mündung der Schweißdrüsen im Follikel zurückführen. Epithelzapfen, die sich plötzlich zum cystisch erweiterten Gang öffnen, durch haarartig angeordnete Hornzellen aber verschlossen sind, deutet Krompecher, der ebenfalls meine Präparate sah, als Schweißdrüsengänge, die durch Hyperkeratose verlegt sind. Die Richtigkeit obiger Annahmen war nachzuprüfen, weiter war aufzuklären, daß manche Zellen der Gänge Talgdrüsencharakter hatten, daß sie goldgelbes Pigment enthielten. Neues Material bot Gelegenheit, auf diese Fragen einzugehen und — dies sei vorweggenommen — meine frühere Ansicht zu korrigieren.

Dieses Material bestand zunächst in zwei typischen Naevi sebacei, und wurde die Sudanfärbung im Formolschnitt als wertvoll herangezogen. Es zeigte sich, daß unter der Talgdrüsenhyperplasie gleichsam eine Etage tiefer sich eine Schweißdrüsenanlage findet, die auf obige Fragen eine befriedigende Antwort gibt. Manche Schweißdrüsen sind von normaler Größe der Schläuche und Ausführungsgänge, andere weisen dilatierte Gänge auf, die vielfach schon den Gängen in meiner seinerzeit beschriebenen Geschwulst ähnlich sind. Die ersteren




enden wie normale Schweißdrüsen; dann sieht man auch Endigungen, die keratotisch verlegt sind; auch Mündungen neben der Talgdrüse habe ich gesehen. Auf die Verlegung des Ausführungsganges dürften zum Teil die Dilatationen zurückzuführen sein, doch ist auch angeborene Hyperplasie der Tubuli anzunehmen. Sie zeigten deutliche Tunica propria mit glatter Muskulatur. Die Zellen der Drüse zeigen die fuchsinophilen Granula, die für die Schweißdrüsenzelle charakteristisch sind. Diese Konstatierung ist wichtig, weil sonst das Sudanbild verwirrend wirkt. Die Epithelien mancher Schläuche enthalten nämlich reichlich Lipoid. Dieses erfüllt manche Zelle so, daß sie gebläht in das Lumen vorragt und durch den Gehalt an sudangefärbtem Lipoid vollkommen der Talgdrüsenzelle gleicht. Da oft alle Zellen eines z. B. schief getroffenen Ganges reichlich Fett enthalten, so gewinnt man den Eindruck einer gleichsam tubulösen Talgdrüse. Der Eindruck verstärkt sich, wenn durch Alkohol das Lipoid gelöst wird und die Zelle jetzt die Wabennatur der Talgdrüse aufweist. Ein Unterschied besteht aber, das Lipoid der Schweißdrüsenzelle ist doppelbrechend, es werden doppelbrechende Nadeln in das Lumen ausgeschieden, was bei der Talgdrüse nicht der Fall ist, deren Fett gelöst ausgeschieden wird. Das Talgdrüsenfett schwärzt sich auf Osmium, während das Lipoid in der Schweißdrüse sich weniger dunkel färbt. Doch kommt es auch in der Schweißdrüse zu einer scheinbaren oder wirklichen Auflösung des Lipoids und Beimengung zu dem Schweißdrüsensekret; in diesem Fall ist das Lumen von einem diffus schwachgelben Inhalt erfüllt. Dabei können die Zellen reichlich Lipoid und Schweißdrüsenkörperchen enthalten. Da im gleichen Schnitt sich Tubuli und Zellen finden, die alle eine ausgesprochene Wabenstruktur zeigen, ohne daß sich darin mehr Lipoid nachweisen läßt, so wird man nicht fehl gehen, sie als Zellen aufzufassen, die diese Körper an das Sekret abgegeben haben, Übergangsbilder machen das wahrscheinlich. Die Deutung, daß in den Waben ein Körper, der sich in Formalin gelöst hätte, enthalten war, ist unwahrscheinlich. Dieses Lipoid in der Schweißdrüse ist identisch mit dem Fett, daß Virchow und Unna nachgewiesen haben. Ich fand in einem Fall von Paget in Schweißdrüsen ebenfalls reichlich Lipoid. Die Massenhaftigkeit in obigem Falle ist wohl auf den Naevuscharakter der Fundstelle zurückzuführen. Betrachtet man die ausgesprochene Wabennatur der Zelle, die Tatsache, daß auch im untersten Ende des Ausführungsganges sich noch Lipoidzellen finden, so wäre man geneigt, an eine etwas mangelhafte Differenzierung des Ganges im Sinne der Schweißdrüse zu denken. Für die Differenzierung aber sprechen die Schweißdrüsengranula, die oft die ganze Zelle erfüllen. Nabeliegend ist die Erklärung des Pigmentes, es entwickelt sich aus dem Lipoid resp. Myelin, das auch im Paraffinschnitt erhalten bleibt.

I. Epithelioma adenoides cysticum Brooke.

Einer der soeben beschriebenen Naevi sebacei war systematisiert, nahm die linke Wange bei einem 18jährigen Mädchen ein, reichte teils in zusammenhängenden Flächen, teils in scharfen Linien (eine scharfe Linie zog zum Mundwinkel) auf die rechte Halsseite herab und endete mit einer linearen Knötchengruppe unter der Claviculargegend. Der Naevus zeigte das typische gelbe Aussehen mit Grübchen und Poren, zum Teil war seine Oberfläche papillär gewuchert. Dieser papillären Wucherung wegen wurde der Naevus vielfach mit Kohlensäureschnee, mit Radium, mit flacher Abkappung usw. behandelt. Als die Pat. nach einiger Zeit wieder die Klinik aufsuchte, fand sich unter der Ohrgegend eine Borke, nach deren Ablösung ein gelblichrotes Ulcus sich zeigte, das nach vorhergehender Probeexcision total exstirpiert wurde. Gleichzeitig wurde ein Streifen oberhalb des Ohres aus einer nicht ulcerierten Stelle excidiert. Die Veränderungen daselbst wurden oben beschrieben.

Ganz gleich verhielt sich die weitere Umgebung des Ulcus. Auch hier Talgdrüsenhyperplasie und Schweißdrüsenhyperplasie. Gegen das Ulcus zu, dort, wo noch Oberflächenepithel und Hornschichte erhalten war, tritt eine Geschwulstveränderung auf, die in allem das Bild des Epithelioma adenoides cysticum Brooke bietet. Es finden sich in der Cutis zahlreiche meist solide epitheliale Stränge, die, bevor sie im Epithel endigen, zu Cysten sich erweitern (Abb. 1).

Die Cysten haben mehrschichtiges Epithel. Die innere Zellage enthält Keratohyalin und gegen das Lumen Hornzellen, die Hornzellen sind mit Sudan durchtränkt, und auch die Cystenwand ist mit gelöstem Fett beschlagen; solche Cysten können mehrere hintereinander sein, die Fortsetzung der Cyste im Oberflächenepithel ist ein Grübchen, das seitlich Keratohyalinzellen und in der Mitte senkrecht gestellte Züge von Hornzellen aufweist, auch diese mit Sudan gelb gefärbt, so daß die reichlichen Endigungen an den gelben Punkten im Epithel zu erkennen sind. In der Serie zeigt sich, daß diese Stellen vorwiegend nicht vollkommen differenzierten Haarbälgen entsprechen, die im oberen Teil nach allen Seiten die epithelialen Stränge aussenden. In der Mitte der Cutis sieht man die Stränge von den Basalzellen des Haarbalges abgehen, und nach innen sieht man das Haar oder kleine und größere Ansammlungen von Talgdrüsenzellen, die mit Sudan leuchtend rotgelb heraustreten. In manchen Strängen findet sich in der Mitte flüssiges Fett (flüssiges Talgsekret). Ab und zu ein Zellstrang, der unmittelbar nach seinem Abgang vom Haarbalg ein Lumen bekommt, seine Begrenzung besteht aber nicht aus Zylinderzellen, sondern ist mehrreihig, enthält Keratohyalin und Hornzellen im Lumen. Die soliden und cystischen Stränge sind an manchen Stellen sehr dicht, verdünnen sich anscheinend nur auf zwei Zellreihen und wuchern zwischen dem Bindegewebe nach Art eines aggressiven Tumors. In der Tiefe befinden sich die oben beschriebenen tubulösen Schweißdrüsenkonvolute.

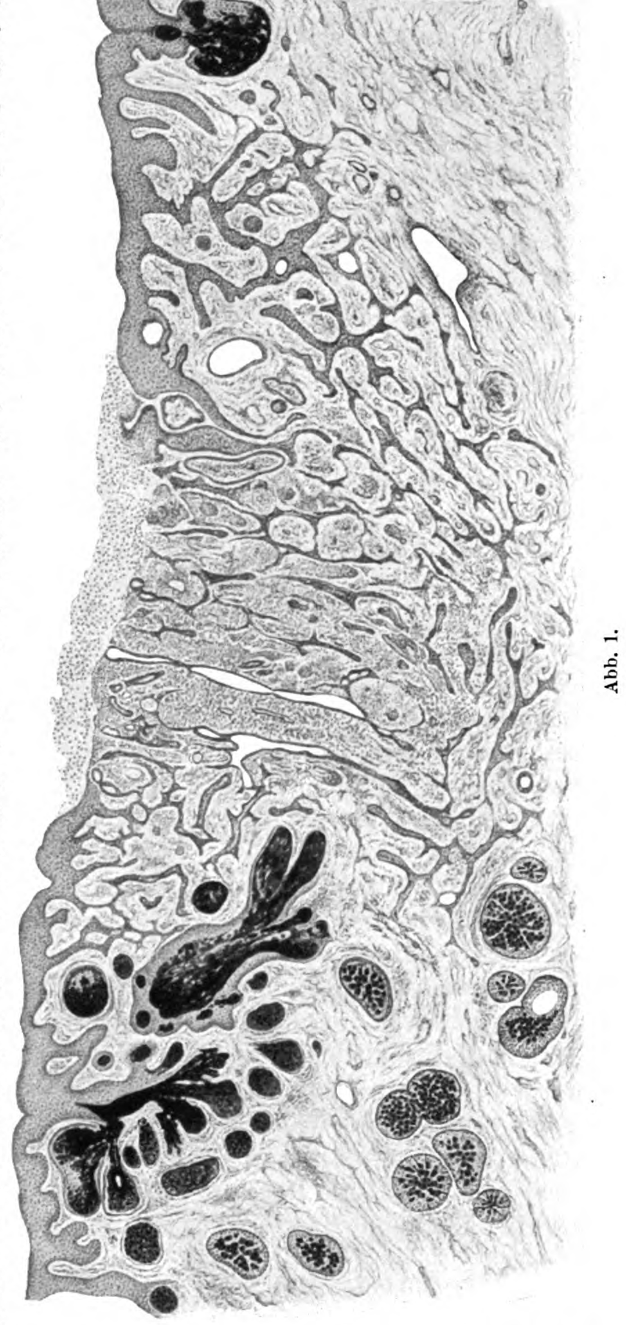


Abb. 1.

Im Ulcus sind die Stränge zum Teil sehr dicht, nach Art eines Spitzentuchepithelioms, zum Teil tritt die Geschwulst in Schläuchen auf. Diese sind nach innen von Zylinderzellen, nach außen von kubischen Zellen begrenzt. Die Zylinderzellen sind oft sehr hoch, die Schläuche enden an der Oberfläche breit offen, einer neben dem anderen, nur durch eine Papille getrennt. Die Deutung dieses Abschnittes bereitet die größte Schwierigkeit. Es bestehen zwei Möglichkeiten. 1. Es handelt sich um ein Schweißdrüsenadenom mitten in einem E. a. c. Brooke oder 2. das E. a. c. ist in dem lockeren Gewebe des Ulcus tubulös geworden.

Ad 1. Mit Rücksicht auf die zahlreichen von der Oberfläche abgehenden Schläuche kann man nicht annehmen, daß sie vom Epithel ausgehenden differenzierten Schweißdrüsengängen entsprechen, sondern hier ist nur die Annahme möglich, daß die Schweißdrüse von unten nach oben gewuchert ist, und daß diese Gänge dort, wo noch Oberflächenepithel vorhanden war, mit diesem verschmolzen sind und dasselbe perforiert haben. Es kann nur gesagt werden,

daß dort, wo der Gang durch das Epithel zieht, gegen das Lumen zu Zylinderzellen vorhanden sind, die nach Abgang in die Cutis außen von kubischen Zellen begrenzt sind. Für denjenigen, der mit dem Vorgang der Verschmelzung, wie er von Ricker und Schwalb angenommen wird, nicht vertraut ist, ist die Deutung um so schwieriger, weil vollkommen beweisende Bilder, ob der Gang von der Epidermis nach abwärts oder von unten durch die Epidermis sich hindurchgepreßt hat, schwer aufzufinden sind. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit, daß innerhalb eines E. a. c. an einer Stelle, wo die Oberfläche lockerer geworden ist, ein Schweißdrüsenadenom nach aufwärts gewuchert ist, nicht ganz von der Hand zu weisen. Sehr befriedigend ist diese Deutung nicht, weil eine Kombination zweier Tumorformen ineinander angenommen werden muß. Ricker und Schwalb, welche sub 11 einen ähnlichen Tumor beschreiben, führen denselben auf eine solche Kombination zurück. Im Gegensatz hierzu beschrieb Hartzell (im Jahre 1904) einen Tumor, den Ricker und Schwalb unter das E. a. c. einreihen. Hartzell führt schweißdrüsenähnliche Gänge (allerdings anscheinend ohne Lumen) auf die Haartasche zurück und kommt bei einer Nachuntersuchung desselben Tumors nach 4 Jahren zu der gleichen Ansicht. Jedenfalls geht daraus hervor, daß ein gleichzeitiges Vorkommen solider und tubulöser Stränge nicht so selten ist, und es fragt sich nun, was spricht dafür, daß ad 2: das E. a. c. selbst tubulös geworden ist. 1. wäre damit eine einheitliche Geschwulst gegeben, 2. die tubulöse Partie ist nur in dem lockeren Gewebe des Ulcus, 3. die soliden Stränge des E. a. c. zeigen manchmal Fett im Inneren, was auf ein Lumen hindeutet, das im lockeren Gewebe deutlicher wird, 4. die schlauchförmige Partie ist sowohl nach den Seiten, hauptsächlich aber auch nach unten von den soliden Strängen des E. a. c. umgeben. Es finden sich Stränge, die ab und zu durch Ödem gelockert sind; dann werden die inneren Zellen zu Zylinderzellen. Es finden sich Stränge, deren Lumen mit langen spindeligen Epithelzellen begrenzt ist, die bis zur Oberfläche hinaufziehen, natürlich fehlt auch am Querschnitt eines solchen Ganges die Zylinderzellenbegrenzung, und das Lumen ist ohne Dilatation von abgeplatteten Zellen wie beim E. a. c. begrenzt. Es wechseln anscheinend solide Partien mit schlauchartigen in demselben Strang. Ein derartiger Strang ging von der Haartasche ab. Alle diese Momente sprechen mehr dafür, daß vom Oberflächenepithel und Haartasche tubulöse Schläuche ausgehen können.

II. Tubulöses Carcinom der Nasengegend.

50jähriger Mann. Beginn des Leidens vor 6 Jahren mit einem juckenden Knötchen an der Nasenspitze, das auf den Nasenflügel übergriff und im Verlauf der Jahre zu dem Zustand führte, wie folgt: Vollkommener Defekt der Nase. Nach Ablösung der Borken ein Ulcus, das die Nasengegend einnimmt, links auch auf die Oberlippe herabzieht. Das Ulcus ist im ganzen Ausmaß von gelblichroter Farbe und



feingekörnter oder gestichelter Oberfläche, geringe Sekretion, nirgends tiefe Ulceration. Der Prozeß greift auch auf das Naseninnere über und überzieht die stehengebliebenen Reste der Scheidewand und der Muschel. Der Tumor wird mit breitem scharfem Löffel abgekratzt und darauf durch starke Röntgendosen zur Heilung gebracht. Keine Lymphdrüsen.

Auch hier erwies sich bei der histologischen Untersuchung der Formolschnitt mit Sudanfärbung von großem Vorteil. Der Tumor erwies sich, wie Abb. 2 zeigt, typisch tubulös, wobei das Lumen sicher nicht durch Nekrose in anfangs soliden Strängen entsteht. Es finden sich im Lumen zwar häufig Leukocyten, die durch das Epithel durchgewandert sind; dieselben sind auch zum Teil nekrotisch, das Tumorgewebe selbst aber zeigt keine nekrotischen Zellen. Das Epithel der Schläuche ist mehrreihig, nicht wie bei Schweißdrüsentumoren zweireihig.

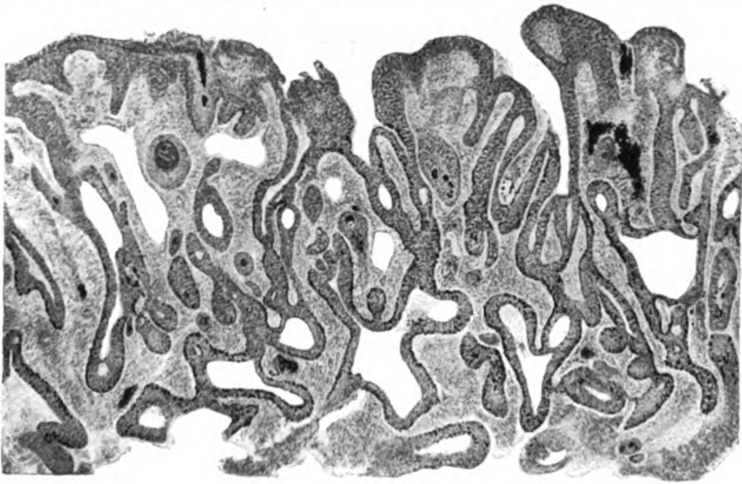


Abb. 2.

An der Stromaseite Zylinderzellen, gegen das Lumen Zellen verschieden, in der Tiefe der Gänge manchmal hohe Zylinderzellen, ab und zu daselbst eine mit Anilinfabren und Hämatoxylin dunkel gefärbte Masse (Sekret ?), manchmal kubisch, in den oberen Gangenden überziehen abgeplattete Zellen die innere Seite, dazwischen Zellen, die Carcinomzellen gleichen. Die Sudanfärbung zeigt vielfach im Tumor gelegene und eingeschlossene Talgdrüsenpartien, manche Stränge führen in der Mitte flüssiges Talgdrüsensekret. Es macht den Eindruck, daß die Follikel mit Ausgang des Tumors sind und nicht bloß durch den Tumor verdrängt sind. Weiter sieht man Gänge von der Oberfläche ausgehen oder seitlich aus den oberen Enden des Follikels abgehen. Eine Entscheidung, ob die Gänge ausschließlich von dem Oberflächenepithel oder ausschließlich vom Follikel abgehen, war nicht möglich. Hingegen ist zu sagen, daß die Gänge von der Oberfläche oder von dem gleichwertigen oberen Follikelende nach abwärts gewuchert sind, und

dafür sprach eine Tatsache, die durch die Sudanfärbung sehr schön zum Ausdruck kam. Das Epithel vieler Schläuche ist von Melanoblasten durchsetzt. Dieselben befinden sich vorwiegend in dem sudanophilen Stadium, d. h. sie enthalten im Protoplasma reichlich krystallinisch doppelbrechendes Lipoid; in manchen findet sich auch Pigment. Die Melanoblasten haben vorwiegend die verzweigte hirschgeweihartige Form mit langen Fortsätzen, doch finden sich auch runde lipoidgefüllte Formen, in manchen Schläuchen sehr reichlich, in anderen in geringerer Zahl. Man sieht Melanoblasten in ähnlicher Weise mit den Carcinomsträngen nach abwärts gehen z. B. beim Xeroderma, oder man sieht sie ähnlich die Drüsen der Conjunctiva beim Pferd durchsetzen, so daß sie mir auch hier für den Ausgang der Schläuche und Stränge von der Oberfläche oder vom Follikelende sprechen. Der Paraffinschnitt läßt diese Tatsache nicht mehr erkennen. Zu erwähnen ist noch, daß die Tumorzelle nicht den Typus des Ulcus rodens oder Basalzellenkrebses im Sinne Krompechers aufweist, sondern nach ihrer Kern- und Protoplasmabeschaffenheit zwischen Ulcus rodens und Cancroid steht. Der Tumor ist aggressiv und als Carcinom zu deuten. Er begann offenbar an der Nasenspitze, breitete sich von hier der Fläche nach aus, wobei er zur Konsumption der Nase führte, ohne die Drüsen zu infizieren. Bei einer zweiten Vorstellung des Kranken, nachdem durch Röntgenwirkung das Carcinom an der Haut bereits in Heilung überging, excidierten wir ein Stück von dem noch bestehenden Tumor im Naseninneren. Hier hatte der Tumor eine andere Beschaffenheit. Es waren vorherrschend solide Stränge eines Carcinoms, das dem Cancroid nahesteht. Die Zellen auffallend groß, die Kerne groß, bläschenförmig, Protoplasmafaserung und Neigung zur hyalinen Degeneration einzelner Zellen, ohne daß es zu Perlkugeln kommt. Der Charakter des schlauchförmigen Hauttumors ist aber auch hier noch angedeutet vorhanden, insofern es in manchen Strängen zu Lücken kommt. Diese Lücken liegen im Zentrum der Stränge, also dort, wo die hyaline Degeneration angedeutet ist, gehen also auch hier nicht aus Tumornekrose hervor. — An einigen Stellen waren die Lücken groß, verzweigt, also ein Lumen vorhanden; hier bestand die Begrenzung aus 3—4 Zellreihen, also Andeutung der Schlauchform. Interessant ist die Frage, warum an der Schleimhaut der Tumor seinen Charakter ändert. Hierfür kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: 1. Es kann die vorausgehende Bestrahlung den Tumor verändert haben. 2. Schuld daran ist der Mutterboden, daß ein Tumor in der drüsenreichen Hautpartie der Nase und des Gesichtes Schlauchform besitzt und an der Nasenschleimhaut cancroidartig wird. Da vor der Bestrahlung der Tumor der Schleimhaut nicht untersucht wurde, so läßt sich nicht mehr unterscheiden, welche Möglichkeit zutrifft. Hingegen liegt darin die Anregung, spätere

Fälle von Epitheliom auf die Möglichkeit einer Transformation durch die Bestrahlung hin zu untersuchen. Für die Schleimhaut war die erste Bestrahlung zur Heilung des Tumors nicht ausreichend, wohl aber konnte sie eine Qualitätsänderung bedingt haben. In der Tatsache, daß im Naseninneren der Tumor zum Cancroid wird, liegt ein weiterer Beweis dafür, daß er auch dort, wo er Schlauchform besitzt, vom Oberflächen- oder Follikelepithel abgeht.

III. Tumor, aus einem systemisierten Naevus hervorgegangen.

Die Erkrankung besteht aus zwei getrennten Teilen, einer nicht ulcerierten Knötchengruppe unter der Schultergegend rechts. Sie besteht aus gelb durchscheidenden Knötchen mit grübchenförmigen Poren vom Aussehen eines Naevus

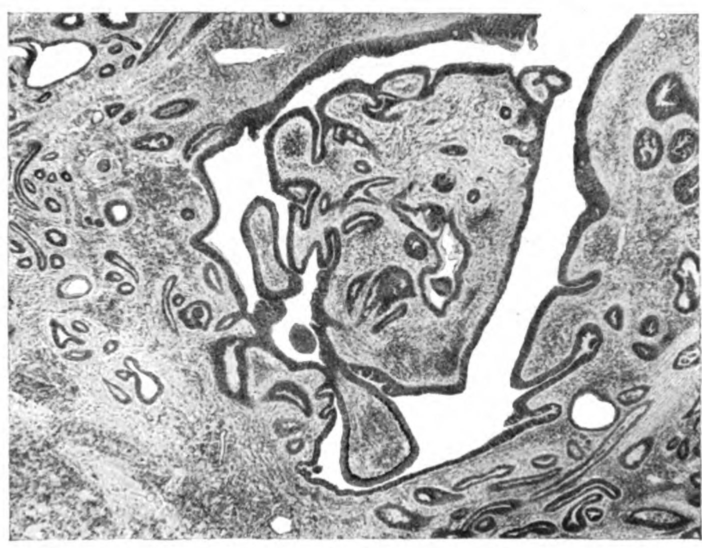


Abb. 3.

sebaceus. Der zweite, größere Tumor davon getrennt in einer Linie, die schief zur Rückenmitte verläuft, ist in seinem oberen Anteil ähnlich beschaffen. Also ebenfalls Naevus sebaceus, nur stärker prominent. Der untere Teil ist erodiert, rot, nässend. Es promenieren hier aus dem Naevus etwa zwei kirschgroße Knoten, am Rand etwas aufgelockert, im Zentrum mit runder Oberfläche.

Das Epithel ist teils verdünnt, teils weiß opak verdickt, doch ohne dichte Hornschichte. Patientin verweigert die Radikaloperation; es wird ambulatorisch ein Knoten abgekappt. Die Histologie (Abb. 3) ergibt einen Tumor, der ausschließlich aus Schläuchen besteht. Das Epithel der Schläuche besteht einheitlich aus zwei Reihen, aus kubischen Zellen gegen das Stroma, aus Zylinderzellen gegen das Lumen. Gegen das Lumen finden sich häufig Zellen, die, ohne Lipoid zu enthalten, ballonartig aufgebläht sind (Sekret). Die meisten Gänge sind lang gestreckt, doch auch vielfach gewunden, verglichen mit dem Fall 2 ist ihr

Lumen eng. Der Querschnitt gleicht Schweißdrüsenausführungsgängen. Andere Gänge sind dilatiert, und hier sieht man gegen das Lumen das Epithel in papillären Sprossen sich vorwölben, sowohl im Querschnitt wie im Längsschnitt. Gegen die Oberfläche öffnen sich die Gänge manchmal breit und ebenfalls mit papillären Sprossen. Manchmal läuft der Gang eng bis zur Oberfläche und endet hier in dem verdünnten oder verdickten Oberflächenepithel ebenfalls eng. In einigen papillären Sprossen enthält jede kubische Basalzelle einen sudangefärbten Lipoidtropfen, die darunter liegende Cutis ist mit Lipoid imprägniert, diffus gelbrot. Sonst enthalten die Schläuche keine lipoidführenden Zellen.

Im ersten Fall konnte gezeigt werden, daß unter dem Naevus sebaceus sich eine Schweißdrüsenhyperplasie ausbreitet; während in dem ersten Falle die Follikel zum Epithelioma adenoides cysticum führten, halten wir hier die Schweißdrüsen für den Ausgangspunkt des Tumors, den wir (siehe Einleitung) als papilläres Schweißdrüsenadenom auffassen. Im ersten Falle erfolgt die Bildung der Stränge und auch Schläuche von oben nach abwärts, hier ist es schwer anzunehmen, daß die vielen nebeneinander gelegenen Schläuche alle als neu angelegte Schweißdrüsengänge von oben nach abwärts gewachsen sind, es ist vielmehr zu vermuten, daß durch eine traumatische Entzündung das Stroma in Unordnung geriet und die Schläuche von unten nach oben zu wuchern begannen.

Follikularcyste und Spinalzellenepitheliom.

Bemerkungen über das Wesen der Kopfatherome. Beitrag zur Bakteriologie der artefiziellen Acne.

Von

Dr. Wilhelm Frei.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn].)

(Eingegangen am 18. November 1921.)

Obwohl durch die Arbeiten von Franke, Chiari und Török[1]) einerseits sowie von Kaufmann, Reverdin, Garrè u. a. andererseits erwiesen war, daß die Bezeichnung Atherom in dem Umfange, wie man sie früher zu gebrauchen pflegte, drei genetisch völlig verschiedene Gruppen von Hautcysten, die Epidermoide (Heschl-Franke), Follikelcysten (Chiari) und traumatischen Epithelcysten (Garrè) umfaßte, und obwohl schon Franke und Chiari den Vorschlag gemacht hatten, „mit dem zweideutigen Namen Atherom vollständig zu brechen", hat er sich doch im medizinischen Sprachgebrauch weiter gehalten. Nur wird er jetzt weniger im alten umfassenden Sinne als für einzelne Gruppen dieser Cysten verwendet, aber verwirrenderweise von dem einen Teil der Autoren für die der Epidermoide (der „echten Atherome" nach Unna), von dem anderen dagegen für die der Follikularcysten (der „echten Atherome" nach Kaufmann).

Diese Unstimmigkeit in der Namengebung liegt in sachlichen Meinungsverschiedenheiten begründet. Während über den Anteil, den die traumatischen Epithelcysten an der alten Sammelgruppe der Atherome besitzen, im großen ganzen Einigkeit herrscht, bestehen über die Verteilung des Restes auf Epidermoide und Follikularcysten völlig entgegengesetzte Auffassungen, die besonders deutlich bei den Prototypen der „Atherome", den bekannten meist multiplen, oft familiären Hautcysten des behaarten Kopfes, zum Ausdruck kommen. Während diese z. B. in den Hand- und Lehrbüchern der Chirurgie fast durchgängig, und zwar bis in die neueste Zeit hinein (vgl. Küttner im Handbuch der praktischen Chirurgie, 5. Auflage 1920 sowie Garrè-Borchard 1920), als Retentionscysten der Haarbälge und Talgdrüsen bezeichnet

[1]) Ältere Atheromliteratur bei Franke und Chiari.



werden, werden sie von der Mehrzahl der Dermatologen (Unna, Joseph, Jesionek, Darier-Jadassohn, Riecke, auf der anderen Seite E. Lesser, Jacoby) zu den Epidermoiden gerechnet.

Dabei haben die histologischen Untersuchungen der eingangs genannten Autoren gerade bezüglich der Atherome des behaarten Kopfes ein verhältnismäßig großes und bis zu einem gewissen Grade auch eindeutig verwertbares Tatsachenmaterial zutage gefördert.

Die Hauptmerkmale der Epidermoide und Follikularcysten lassen sich, soweit sie differentialdiagnostisch in Frage kommen, auf Grund ihrer Untersuchungen in groben Zügen folgendermaßen charakterisieren: Erstere liegen stets in der Subcutis (daß sie auch in der Cutis vorkommen, müßte erst noch sichergestellt werden) und tragen, zum mindesten an einzelnen Stellen, eine Wandbekleidung vom Typus des Hautepithels sowie gewöhnlich einen — meist gut ausgebildeten, mitunter auch nur angedeuteten — Papillarkörper. Ihr Inhalt ist anfänglich fest und besteht aus z. T. verhornten Epithelien, bei stärkerem Wachstum wird er mehr breiig und enthält dann neben Hornzellen Detritus und Cholesterinkrystalle, dagegen niemals Fett. Einen Ausführungsgang besitzen sie nicht (bzw. höchst selten; s. unten). Letztere, meist Haarbalgcysten, haben teils in der Cutis ihren Sitz, teils liegen sie cutan = subcutan teils gehen sie vollkommen in die Subcutis über. Meist besitzen sie einen mit bloßem Auge wahrnehmbaren, gewöhnlich mit einem Hornpfropf verschlossenen Ausführungsgang, der aber auch obliterieren und, vor allem bei den großen subcutan gelagerten Cysten, gänzlich zugrunde gehen kann. Ihre Wand ist zarter als die der Epidermoide, enthält keine Papillen (bzw. diese nur in Ausnahmefällen; s. unten) und wird von 2—4 Lagen ganz abgeplatteter, dünner Epithelien bekleidet. An den unteren oder seitlichen Partien der Außenwand findet man bei den Haarbalgcysten in Serienschnitten meist (nach Darier mitunter) die atrophischen Reste des Haarbalggrundes (während im Gegensatz dazu die Talgdrüse nach Darier immer — ? s. Chiari — geschwunden ist). Ihr Inhalt besteht aus Hornmassen und Fettdetritus in wechselndem Mengenverhältnis; er enthält Cholesterinkrystalle und gewöhnlich, bald spärlicher, bald reichlicher, marklose Haare; die Abstoßung von Haaren kann nach Unna aber auch ausbleiben. Erwähnt sei noch, daß Unna im Innern von Follikularcysten Bakterien (Kokken) gefunden hat.

Der differentialdiagnostische Wert der eben angeführten Charakteristica erfuhr dadurch eine gewisse Beeinträchtigung, daß erstens bei artifizieller Acne (Chloracne: Bornemann, Lehmann; Ölacne: Habermann) sichere — allerdings bisher nur kleine — Follikelcysten mit einem vollständigen oder teilweisen Epithelbelag vom Typus des Hautepithels beschrieben und zweitens vereinzelte Cysten gefunden wurden, welche insofern Merkmale beider Gruppen in sich vereinten, als sie einerseits einen Ausführungsgang und andererseits einen Papillarkörper besaßen (Chiari, Török, Unna). Während Chiari und Török diese Fälle als Epidermoide bzw. — da sie die von Franke verfochtene Sonderstellung der Epidermoide gegenüber den Dermoiden nicht anerkannten — als Dermoide mit Ausführungsgang auffaßten, hielt Unna derartige Bildungen für Follikularcysten mit Papillarkörper und bezweifelte daraufhin, daß das Auffinden eines Papillarkörpers ausreiche, um die Diagnose Epidermoid zu sichern, eine Anschauung, der sich in der Folge eine Reihe namhafter Autoren wie z. B. Aschoff angeschlossen hat. Immerhin sprechen die Befunde von Chiari, der bei einer großen Reihe in Serienschnitten untersuchter, unzweifelhafter Follikularcysten niemals Papillenbildung angetroffen hat, und ebenso die



von Schaumann und Bosellini bei follikulären, wenn auch nicht auf dem Boden einer Acne entstandenen Cysten (der Fall von Bosellini gehört zusammen mit den Fällen von Pringle sowie Günther, vielleicht auch von Dubreuilh und Auché zu der als Steatocystoma multiplex oder Sebocystomatosis bezeichneten Dermatose und stellt multiple, hirsekorn- bis kleinhaselnußgroße Cysten follikulären Ursprungs mit öligem, aus Fetten bestehendem Inhalt dar) doch wohl dafür, daß der Nachweis von Papillen wenigstens eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Epidermoid zuläßt. Im gleichen Sinne wird man auch bis auf weiteres bei größeren Cysten den Nachweis einer Wandbekleidung vom Typus des Hautepithels verwerten können.

Wenn wir die von Franke, Chiari und besonders Török beschriebenen 11 Fälle von Atheromen des behaarten Kopfes, zu denen Tumoren verschiedenster Größe gehören, zusammenstellen (siehe ferner z. B. Zimmermann), so finden wir, daß sie bei der mikroskopischen Untersuchung in ihrer überwiegenden Mehrzahl alle Charakteristica — nur in einigen wenigen Fällen fehlen einzelne Angaben — der Epidermoide zeigen (subcutanen Sitz — im Gegensatz zu dem infolge der Straffheit der Kopfhaut klinisch oft bestehenden Eindruck cutaner Lagerung —, Papillenbildung, wohlgebildetes Epithel vom Typus der Epidermis) und die der Follikularcysten vermissen lassen (Ausführungsgang, Reste des Haarbalggrundes und, soweit darauf untersucht worden war, Fett). Nur in einem Falle (Fall 1g von Török) deutet das vollständige Fehlen eines Papillarkörpers und das Vorhandensein von fetthaltigen Zellen im Inhalt einer bohnengroßen Cyste auf die Möglichkeit eines Entstehens durch Retention im Follikelapparat hin.

Daß sich gelegentlich auch durch Retention Cysten am behaarten Kopf bilden können, soll nicht bestritten werden. Das betont schon Unna, der sonst entschieden für die Zugehörigkeit der Kopfatherome zu den Epidermoiden eintritt, und ebenso besteht in den beiden Fällen sichergestellter multipler Follikularcysten, die Chiari und Schaumann beschrieben haben, eine, wenn auch nicht besonders hochgradige, Mitbeteiligung des Capillitium. Daß jedoch das Gros der Fälle, und vor allem diejenigen mit ausschließlicher Lokalisation auf dem behaarten Kopf, die gewöhnlich in Frage kommen, auf diesem Wege entstehen sollte, ist außer nach der eben angeführten Statistik noch aus mehreren Gründen unwahrscheinlich. Erstens würde dann bei dem Zusammenhang, der sonst meist zwischen Follikularcysten und der Acnegruppe besteht, zum mindesten ab und zu einmal die Kombination von Kopfatheromen mit anderen am Kopf selbst oder am übrigen Körper zutage tretenden Folgen follikulärer Retention, Comedonen oder entzündlichen Acneefflorescenzen, in der Literatur Erwähnung finden; auch ich habe diese Kombination bisher nicht angetroffen, obwohl ich seit einiger Zeit speziell darauf



geachtet habe. Weiterhin wird erfahrungsgemäß gerade der behaarte Kopf nur selten zum Sitze einer Acne (vgl. auch Unna, Sabouraud). Am häufigsten ist das noch bei den gewerblichen Erkrankungen der Fall, aber auch dann meist lediglich an den peripheren Gebieten im Anschluß an ein hochgradiges Befallensein der Nachbarschaft. Nur bei der Chloracne kommt ziemlich häufig eine sich über den ganzen Kopf erstreckende Comedonenentwicklung vor (Bettmann). Obwohl nun diese Erkrankung gleichzeitig besonders stark zur Follikularcystenbildung neigt, beobachtete Bettmann, was in unserem Zusammenhang recht bemerkenswert erscheint, an einem Material von 21 Fällen nie Cysten des behaarten Kopfes, während sie sich an allen anderen am Krankheitsprozeß beteiligten Stellen gelegentlich fanden und mitunter bis zu Hunderten die Haut bedeckten. Ferner spricht die exorbitante Größe, die die Atherome des behaarten Kopfes mitunter erreichen, auf Grund des Untersuchungsmaterials Chiaris gegen die Retentionshypothese und schließlich auch bis zu einem gewissen Grade ihr oft hereditäres Vorkommen: denn wenn man auch im Hinblick auf die Erblichkeitsverhältnisse bei der Acne mit der Möglichkeit eines familiären Vorkommens von Follikularcysten rechnen muß — und gerade der unten folgende Fall bietet ein Beispiel dafür —, so dürften dann wohl kaum jemals wie bei den Atheromen des behaarten Kopfes andere Merkmale bestehender oder überstandener Acne vermißt werden.

Alle diese Momente sprechen dafür, daß die Atherome des behaarten Kopfes im allgemeinen zu den Epidermoiden gehören. Dagegen wird bei denen des übrigen Körpers häufig nur eine histologische Untersuchung des einzelnen Falles (Serienschnitte!) die Entscheidung bringen können.

Die Unstimmigkeit über die Verteilung der Atherome auf die beiden Gruppen der Epidermoide und Follikularcysten überträgt sich naturgemäß auch auf die Frage, ob die nunmehr bereits in großer Zahl beschriebenen aus Atheromen hervorgegangenen Tumoren[1]) — Cancroide, papilläre Epitheliome, Hauthörner — aus Cysten der einen oder der anderen Gruppe entstanden sind. Während z. B. Franke gemäß seiner Auffassung vom Wesen des Atheroms die Anschauung vertritt, daß die von ihm aus der älteren Literatur gesammelten Fälle von Atherocarcinom ihren Ursprung aus Epidermoiden genommen haben, zählt Kurtzahn die Frankeschen Fälle den Follikularcysten zu.

[1]) Literatur bei Franke, Hesse, Kurtzahn. Ich hätte, ohne damit Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, noch folgende z. T. allerdings nur kurz mitgeteilte oder mir nur im Referat zugängliche Fälle hinzuzufügen: Epithelioma papillare: Ruge, Schwarz; Hauthorn: Chiari; Carcinom: Batzdorf, Borelius, Borrmann, Gaucher und Paris, Kerl, Morestin, Reutter, Jadassohn (Multiple Carcinome und Hauthörner); Sarkom: Péraire.



Ein Versuch, diese Frage nach den oben angeführten histologischen Kriterien exakt zu entscheiden, führt nur bei den wenigsten der in der Literatur beschriebenen Fälle zum Ziel. Wo, wie in den Fällen von Franke (Carcinom), Schwarz (Epithelioma papillare) sowie bis zu einem gewissen Grade auch von Krische (Basalzellenepitheliom) und Zimmermann (Epithelioma papillare) die Beurteilung angängig erscheint, sprechen die histologischen Befunde für Epidermoide; allerdings läßt in dem Frankeschen Fall die Lokalisation am Daumenballen auch an eine traumatische Epithelcyste denken. Immerhin ist bei dem weit überwiegenden Teil der beschriebenen Tumoren insofern wenigstens ein Anhaltspunkt für die Natur der Ausgangscyste gegeben, als sie aus Atheromen des behaarten Kopfes hervorgegangen sind. Man kann also nach den obigen Auseinandersetzungen annehmen, daß diese, soweit nicht etwa echte Dermoide[1]) vorgelegen haben, zum überwiegenden Teil aus Epidermoiden entstanden sind. Auf eine nähere Rubrizierung des Restes muß man verzichten.

Somit fehlt nach unserer Auffassung in der Atheromliteratur bisher jeder sichere Anhaltspunkt dafür, daß sich auch auf dem Boden von Follikularcysten Epitheliome entwickeln können. Aus diesem Grunde sei im folgenden ein Fall mitgeteilt[2]), bei dem ein Zusammenhang zwischen einer Follikularcyste und einem tiefgreifenden Spinalzellenepitheliom anzunehmen ist, zumal dieser Fall noch aus anderen Gründen (jugendliches Alter des Patienten, seltene Lokalisation des Tumors, Möglichkeit einer Mitwirkung von Mineralölen) bemerkenswert erscheint.

Krankengeschichte.

Persönliche Anamnese des Patienten:

23jähriger Kohlengrubenarbeiter, der vom 15. Lebensjahr an auf der Grube, und zwar hauptsächlich über Tage, tätig war und viel mit Maschinenölen zu arbeiten hatte. Er besaß die Angewohnheit, die ölbeschmutzten Hände an den oberen Teilen der Hose abzuwischen, die dadurch häufig vollkommen von dem Öl durchtränkt wurden. Schon kurze Zeit nach Aufnahme seiner Beschäftigung traten bei ihm Mitesser, „Pickel", Eiterknoten und auch einige „Grützbeutel" auf, von denen 2 (am Nacken und Rücken) operativ entfernt wurden. Im Laufe der Jahre verschlimmerten sich diese Erscheinungen. An diffusen Entzündungen der Haut hatte er nie zu leiden.

Vor 6 Monaten beobachtete er an der rechten Gesäßseite, und zwar an der Fistelöffnung eines vereiterten großen Grützbeutels, ein kleines Geschwür, das rasch größer wurde, und seit 3 Monaten fiel ihm eine halbkuglige

[1]) Fälle von Carcinomen in Dermoiden: E. Kaufmann, Wolff, Mertens, Linser. Literaturhinweise bei Kurtzahn.

[2]) Der Fall wurde in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau, Sitzung vom 17. XII. 1920, vorgestellt. Vgl. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 22, S. 581.



Anschwellung in der rechten Leistenbeuge auf, die allmählich die Haut durchbrach.

Familienanamnese:

Die einzig überlebende Schwester sowie die Mutter unseres Patienten besitzen eine gesunde Haut. Sein Vater, ein 49jähriger kräftiger Mann, seit 29 Jahren auf der gleichen Kohlengrube beschäftigt, bekam gleichfalls schon kurze Zeit nach Eintritt in die Grube zahlreiche Unreinheiten an Gesicht, Körper und Gliedmaßen, zu denen später stärkere Entzündungserscheinungen und auch einige Grützbeutel hinzutraten. Zur Zeit bot er das Bild einer lange bestehenden multiformen Acne, die in Art und Lokalisation der Efflorescenzen der des Sohnes überaus ähnelte. In der Familiengeschichte des Vaters (4 Brüder — davon 1 Bergmann —, 2 Schwestern, Eltern — Vater Bergmann —, 2 Schwestern seines Vaters sowie 4 Brüder und 4 Schwestern seiner Mutter) nur noch ein Fall von Gesichtsacne bei einer Mutterschwester. In der weiteren Verwandtschaft väterlicher- und mütterlicherseits je 1 Krebsfall (Hautkrebs — Magenkrebs).

Befund:

Mittelgroßer Mann in mäßigem Ernährungszustand (54,5 kg) mit bräunlicher, nicht kachektischer Hautfarbe.

Hochgradige multiforme Acne fast am ganzen Körper mit besonders starker Beteiligung von Nacken, unterer Rumpfhälfte, Gesäß, Beinen und Armen unter Aussparung von Händen, Füßen und Genitale. Zahlreiche Comedonen sowie — an Rumpf und Extremitäten, nicht dagegen im Bereiche des Kopfes — eine erhebliche Anzahl halbkugliger Cysten verschiedener Größe; die kleinen cutan gelegen, von Comedonen verschlossen, ausdrückbar, die großen (je eine an Bauch, linkem Vorderarm, rechtem Oberschenkel) von Bohnen- bis Pflaumengröße, gegen die dünne Hautdecke und die Unterlage verschieblich, ohne wahrnehmbaren Ausführungsgang. Von Entzündungserscheinungen tritt gegenüber den Acneknoten und -pusteln, die aber auch vorhanden sind, die phlegmonöse Form der Acne in den Vordergrund: Ausgedehnte cutan und subcutan gelegene Abscesse von z. T. scrofulodermartigem Aussehen mit blaurot verfärbter, morscher, druckempfindlicher Decke, durch die sich auf Druck aus zahlreichen Fisteln rahmiger Eiter entleert; die Fistelöffnungen teilweise von kleinen tumorähnlichen Granulationen umgeben. Neben floriden Prozessen alle Stadien der Rückbildung bis zu reaktionslosen Narben verschiedener Größe; die größeren mit unebenem, Buchten bildendem Boden und unregelmäßig gestalteten Rändern, teilweise von Hautbrücken- und netzen überdeckt; die kleinen Narben sowie die Nischen und Buchten der größeren vielfach mit „Narbencomedonen" von z. T. auffallender Größe (Riesencomedonen) ausgefüllt. Keine Ekzematisierung der Haut.

An der linken Ohrmuschel und zwar am oberen Pole des Helix ein reiskorngroßes, gegen die Unterlage verschiebliches, weißlichgelbliches, derbes, spontan nicht schmerzhaftes, aber druckempfindliches Knötchen mit einer zentralen, fest anhaftenden Schuppe, das der Patient selbst bisher nicht bemerkt hatte. Nach operativer Entfernung desselben bilden sich zu beiden Seiten der Excisionsnarbe längs des Helixrandes von neuem Knötchen gleicher Art und Größe. Sonst keine abnormen Befunde an den Ohren (auch will Patient die Ohren nie erfroren haben).

An der rechten Gesäßseite etwas nach außen und abwärts von der Mitte der Verbindungslinie zwischen Tuber ossis ischii und Spina iliaca ant. sup. ein über fünfmarkstückgroßer Tumor vom typischen Aussehen eines tiefgreifenden Spinalzellenepithelioms mit geschwürig zerfallener, schmierig belegter, granulierender, leicht verletzlicher und blutender Oberfläche, die an dem



pilzhutförmig nach außen umgestülpten Rand das Niveau der umgebenden Haut überragt, während sie im Zentrum tief eingesunken ist. Probeexzision bestätigt die Diagnose.

In der rechten Leistenbeuge ein etwa pflaumengroßer, hautentblößter, halbkuglig aus der Umgebung hervortretender, schmierig belegter, derber Tumor, umgeben von einem nach außen aufgewulsteten, blaurot verfärbten Hautkragen (histologisch: Drüsenmetastase). In der Umgebung noch einige andere stark vergrößerte Drüsen tastbar; auch die linksseitigen Leistendrüsen nicht unerheblich vergrößert (hier mußte man auch stark mit rein entzündlichen Veränderungen rechnen) und ebenfalls, wenn auch nicht in gleichem Grade, die Axillardrüsen.

Schleimhäute, innere Organe, Urin, Blut o. B. Wassermannsche Reaktion negativ; Tuberkulinreaktionen positiv.

Verlauf (auszugsweise):

Operative Entfernung des Tumors am rechten Gesäß und Ausräumung der rechtsseitigen Leistendrüsen, die zu einem harten unmittelbar bis an die großen Gefäße heranreichenden Tumor verschmolzen sind; Deckung der Hautdefekte nach Thiersch (Chirurgische Klinik). Gute Epithelialisierung. Tiefenbestrahlung der Operationsstellen sowie der linksseitigen Leistendrüsen. Trotzdem allmähliches Anwachsen letzterer; Probeexcision ergibt maligne Entartung.

Inzwischen erheblicher Rückgang der Acne unter Bäder-, Salben- und Röntgenbehandlung.

Deutliche Kachexie. Verlegung des Patienten nach Heimatlazarett (5 Monate nach der Aufnahme), wo er nach weiteren $3^1/_2$ Monaten unter zunehmender Entkräftung verstarb. Sektion nicht vorgenommen.

Histologische Untersuchungen.

Bohnengroße, subcutane Cyste der Bauchwand (Serienschnitte).

Unmittelbar über dem oberen Pol der Cyste ist die Oberhaut leicht verdünnt, ihr Leistensystem weniger entwickelt. Die elastischen Fasern des Papillarkörpers an Zahl vermindert und teilweise segmentiert. Follikel, die teilweise durch die Cyste beiseite gedrängt sind, Talg- und Schweißdrüsen spärlich, die vorhandenen atrophisch. Sie und ebenso die Blutgefäße des Papillarkörpers und Stratum subpapillare von einem aus Fibroblasten und einzelnen Lymphocyten bestehenden Infiltrat umgeben. Dieses finden wir auch in der weiteren Umgebung, die im übrigen unverändert erscheint. Reste eines Ausführungsganges sind nicht vorhanden.

Die Cyste enthält konzentrisch geschichtete Hornverbände, freiliegende Hornzellen, teilweise mit schön ausgeprägten Ernstschen Keratingranulis, und amorphe Massen. In dem Inhalt einer frisch untersuchten Cyste vom linken Vorderarm außerdem reichlich Fettdetritus und Cholesterintafeln. Die Cystenwand ist nur teilweise von Hornschicht bedeckt und besteht im allgemeinen aus 2—4 Lagen platter Epithelien, die sich nur an einzelnen Stellen, besonders in den Randschnitten, zu 6—8 Lagen erheben und eine mehr kubische Form annehmen, ohne dabei eine zylindrische Basalschicht aufzuweisen. Da sich ferner an derartigen Stellen das Keratohyalin durch die ganze Schichtdicke erstreckt, ist die größere Zahl der Epithelschichten auf die Schnittrichtung (mehr oder weniger tangential) zurückzuführen. Auch an den dünnen Lagen ist vielfach reichlich grobkörniges Keratohyalin vorhanden, das auch hier häufig durch sämtliche Lagen hindurchreicht. Das dem Epithel anliegende Bindegewebe, das keine Papillen bildet, besteht an den oberen und seitlichen Teilen aus relativ breiten, konzentrisch um die Cyste gelagerten kollagenen Fasern mit zahlreichen fibro-



blastischen und vereinzelten lymphocytären Elementen sowie einzelnen Zellen, die an Plasmazellen erinnern, ohne typisch zu sein, während an den unteren Teilen der Cyste die Fasern verdünnt, von schmalen spindelförmigen Zellen durchsetzt sind und sich wie eine zusammengedrückte, schmale Kapsel ausnehmen. Peripherwärts gehen diese in breitere, noch konzentrisch geschichtete Fasern und weiterhin in normales Bindegewebe über. In einer Reihe von Schnitten schließt sich an die kapselartige Schicht am unteren Pol der Cyste eine sich nach den Seiten verschmälernde und allmählich verlierende zellreiche Schicht an, die größere Mengen von Blutfarbstoff teils in scholligen bräunlichen Massen, teils in großen blaßgelblich gefärbten Zellen, teils in farblosen Schollen (Hämosiderinreaktion positiv) enthält. Ferner findet man, besonders im Zentrum dieser Schicht, eine Reihe größerer, knolliger, aus formlosem Material bestehender, an den Konturen sehr dunkel hämatoxilingefärbter Gebilde, die die v. Kossasche Kalkreaktion geben; daneben Haufen von Fremdkörperriesenzellen und zahlreiche Gefäße, von denen die einen mit gut erhaltenen roten Blutkörperchen gefüllt sind, während die anderen bräunlich-scholliges Material enthalten. Das unterhalb der Cyste, besonders entsprechend ihrem tiefsten Punkt, gelegene Fettgewebe ist atrophisch: die Binnenräume der Fettzellen verkleinert, im Hüllplasma Kernvermehrung (Wucheratrophie); die der Cyste zunächst liegenden Fettläppchen teilweise zu kernreichen Strängen verwandelt, die nur noch geringe Reste von eigentlichen Fettzellen enthalten (Übergänge zur Schlußatrophie Flemmings). Reste eines zur Cyste gehörenden Haarbalggrundes wurden nicht gefunden.

Randbezirk des Krebsgeschwürs.

In der weiteren Umgebung die Haut bis auf geringe kleinzellige Infiltration normal; in der näheren die Retezapfen verbreitert, verlängert und vielfach verzweigt mit vereinzelter Hornperlenbildung und erhöhter Zellfärbbarkeit. Pigmentgehalt nicht vermehrt. Follikelmündungen verbreitert und von keratotischen Massen erfüllt. Im Papillarkörper und Stratum subpapillare starkes aus Fibroblasten, Plasmazellen und Lymphocyten bestehendes Infiltrat, besonders in der Umgebung der erweiterten Gefäße, der Follikel, Talg- und Schweißdrüsen. Leichte Atrophie des subcutanen Fettgewebes in der Umgebung des Tumors; an der Peripherie der Fettläppchen stärker ausgesprochen als im Zentrum. Neben einer Vermehrung der Fettzellkerne auch geringgradige Disseminierung von Plasmazellen und Lymphocyten im Fettgewebe. Dichter Infiltrationswall an der Tumorgrenze unter starker Beteiligung von Plasmazellen.

Die Tumoroberfläche an der Peripherie von einer Hautfalte, die atypische Epithelwucherung zeigt, überdacht, aber selbst vom Epithel entblößt und mit zahlreichen, teilweise in dichten Haufen zusammenliegenden polynucleären Leukocyten und Blutresten bedeckt. Der Tumor wird von zahlreichen soliden, teils in netzartig verbundenen Strängen, teils in unregelmäßig runden Herden angeordneten Epithelmassen gebildet, die aus unregelmäßig geformten und gelagerten, vielfach gequollenen, öfters in mitotischer Teilung begriffenen Zellen bestehen. In den älteren Teilen des Tumors zahlreiche Hornperlen, oft zu mehreren in ein- und demselben Krebszapfen; vereinzelt auch hyaline Degeneration. Im Stroma Gefäßerweiterung und dichtes entzündliches Infiltrat, hauptsächlich aus Lymphocyten und Plasmazellen, oberflächenwärts auch aus polynucleären Leukocyten bestehend. Die elastischen Fasern zum großen Teil zugrunde gegangen, der Rest teilweise degeneriert; vereinzelte auch innerhalb der Krebsnester liegend. Das subcutane Fettgewebe in den Tumor aufgegangen.

Warzenartiges Gebilde am linken Helix.

Die Schuppe (s. oben) aus parakeratotischen, von Blutresten durchsetzten Massen bestehend und frei von polynucleären Leukocyten. Die Oberfläche der



Epidermis leicht gewellt. Ihre Hornschicht nur in geringem Grade hyper- und parakeratotisch. Stratum granulosum breit; Keratohyalin feinkörnig. Stratum Malpighii stark akantotisch; die Zellen groß mit großen, blaßgefärbten Kernen und schön ausgebildetem Fasersystem; minimale Durchwanderung. In der Basalzellenschicht keine Vermehrung der Mitosen und — ebenso wie im Papillarkörper — keine Erhöhung des Pigmentgehalts. Retezapfen unregelmäßig, verlängert und verbreitert. Entsprechend der Konfiguration der Zapfen auch die Papillen breit und lang; an Zahl vermindert. Starke Vermehrung der fixen Bindegewebs- und Plasmazellen im Stratum subpapillare, in geringerem Grade auch in den Papillen und der dem Knorpel anliegenden Bindegewebsschicht, besonders in der Umgebung der Drüsen und zahlreichen Gefäße; keine polynucleären Leukocyten. Talgdrüsen an Zahl vermindert. Elastisches Netz im infiltrierten Gebiet spärlich, vor allem in einer zellreichen, der oberen Fläche des Knorpels parallel gelagerten Schicht von Narbengewebe. Knorpel unverändert.

Bakteriologische Untersuchungen.

In den Comedonen Acnebacillen, Kokken und Hefeformen, und zwar in den gewöhnlichen wie in den Narbencomedonen; in einem Riesencomedo keine Acnebacillen, sondern ausschließlich vereinzelte Kokken und zahlreiche Hefen. In den Narbenkomedonen Kohlepartikelchen; kein Demodex folliculorum. In 2 oberflächlichen geschlossenen Pusteln kulturell (aerob) nur Staphylococcus albus; im mikroskopischen Bild des Eiterausstrichs auch noch Kettenkokken, sowie in der einen einzelne grampositive (vom Aussehen und der Größe der Acnebacillen) und gramnegative Stäbchen. In 4 geschlossenen, vereiterten Acneknötchen kulturell stets Staphylococcus albus, aber nur zweimal in Reinkultur, zweimal mit Streptokokken, einmal zugleich mit Hefen zusammen; mikroskopisch sogar nur einmal ausschließlich Kokkenhaufen, sonst stets noch andere Mikroorganismen, und zwar Kettenkokken, ferner zweimal Streptotricheen (s. unten), sowie kleine grampositive und feine gramnegative Stäbchen. In 5 ausgedehnten fistelnden Abscessen kulturell keine Staphylokokken, dagegen stets Streptokokken, dreimal Streptotricheen und einmal daneben gramnegative Stäbchen, die im Eiterausstrich auch phagocytiert zu finden waren. Auch sonst entsprachen hier die direkten mikroskopischen Bilder den Kulturbefunden, nur kamen in 2 Fällen wiederum die kleinen grampositiven Stäbchen vom Aussehen der Acnebacillen hinzu.

Auf Grund dieser Befunde erhalten wir von dem vorliegenden Krankheitsfall folgendes Bild:

Ein 23jähriger Kohlenbergarbeiter, der seit seinem 15. Lebensjahr auf der Grube, und zwar weniger unter Tage als an den Maschinen, tätig war und bei dem Hantieren mit den Maschinenölen die notwendige Sauberkeit vermissen ließ, insbesondere die Gewohnheit hatte, während der Arbeit die Hände an den oberen Seitenteilen seiner Hose abzuwischen, erkrankte kurze Zeit nach Aufnahme seiner Beschäftigung an einer indurativen Acne, die sich allmählich immer mehr ausdehnte, auch die unteren Teile des Rumpfes und die Extremitäten ergriff und zur Entwicklung phlegmonöser Prozesse sowie zahlreicher Hautcysten verschiedener und zum Teil beträchtlicher Größe führte. Sein im gleichen Beruf



stehender Vater zeigte dasselbe Krankheitsbild. Bei dem Patienten entwickelte sich an der Fistelöffnung einer vereiterten großen Cyste der rechten Gesäßseite eine Geschwulst, die aus kleinen Anfängen heraus rasch anwuchs und in kurzer Zeit zu Metastasen in den regionären Leistendrüsen sowie in weiteren Drüsenetappen führte. Dem klinischen und histologischen Bilde nach handelte es sich um ein tiefgreifendes Spinalzellenepitheliom, das zur Zeit, als der Kranke in unsere Behandlung trat, die Cyste bereits vollkommen zerstört hatte.

Infolgedessen konnte natürlich nicht mehr festgestellt werden, ob der Tumor von der Epithelbekleidung der Cyste oder von dem die Fistelöffnung umgebenden Hautepithel seinen Ausgang genommen hatte. Auch die histologische Untersuchung klinisch etwas carcinomverdächtiger Wucherungen, die sich mehrfach an den Durchbruchstellen subcutaner Abscesse gebildet hatten, lieferte keinen Anhalt. da sie nur das gewöhnliche Bild eines plasmazellreichen Granulationsgewebes mit atypischer Wucherung des Randepithels bot.

Über die Natur der Cyste, die zugrunde gelegen hatte, gab die Untersuchung anderer großer Cysten (davon eine in Serienschnitten) insofern Aufschluß, als der einfache Bau des Wandepithels, das Fehlen von Papillen, der Nachweis von Fett im Cysteninhalt für ihre follikuläre Herkunft sprachen, wenn auch einige — aber nicht konstante (siehe oben) — Merkmale, wie Reste des Ausführungsganges oder des Haarbalggrundes, marklose Haare im Cysteninhalt, vermißt wurden. Zudem war es schon von vornherein im höchsten Grade wahrscheinlich, daß diese größeren subcutanen Cysten mit den kleineren, cutanen, einwandfreien Follikularcysten und damit mit der Acne im Zusammenhang stünden.

Die Acne war durch die Art ihrer Ausbreitung, das Befallensein der unteren Rumpfhälfte und der Extremitäten, als artefiziell charakterisiert. Durch diese Lokalisation, d. h. durch die starke Beteiligung der bekleideten Körperstellen war gleichzeitig ein Hinweis darauf gegeben, daß als Ursache für die Erkrankung weniger der Kohlenstaub als das die Kleidung durchdringende Schmieröl — vielleicht haben auch hier minderwertige Kriegsprodukte eine Rolle gespielt — in Frage kam. Ferner finde ich auch in der Literatur keinen Anhaltspunkt dafür, daß derartig hochgradige, über den ganzen Körper ausgedehnte Acnefälle zu den häufigeren gewerblichen Schäden der nur dem Steinkohlenstaub im Bergbau oder in anderen Betrieben ausgesetzten Personen gehört.

In den einschlägigen Handbüchern der Dermatologie, Hygiene, Arbeiter- und Gewerbekrankheiten, sozialen Hygiene, sowie bei Frey, Nieszytka und Zenker findet die Acne unter den beruflichen Krankheiten der Kohlenbergwerksarbeiter nirgends Erwähnung. Hirt betont sogar, daß Hautaffektionen, welche mit dem



Kohlenstaub in Zusammenhang stehen könnten, durchaus nicht vorkommen, während von anderer Seite Furunkel, Abscesse, Zellgewebsentzündungen, chron. Unterschenkelgeschwüre als häufigere Krankheiten der Bergleute aufgezählt werden (Ewald, Zenker, Lindemann, vgl. ferner Fabry). Nur Saeger betont bei Hüttenarbeitern das Auftreten von Verstopfungen der Talg- und Schweißdrüsen unter dem Einflusse des Staubs (aber kein reiner Steinkohlenstaub). Ferner erwähnt Habermann, daß er bei Kohlenlagerarbeitern usw. vermehrte Comedonenbildung bes. in der Schläfengegend gefunden hätte. Dagegen fallen die ausgedehnten Erkrankungen der Brikettarbeiter wieder dem Pech und Teer, die hier als Bindemittel benutzt werden, zur Last.

Gleichzeitig sei im Hinblick auf unseren Fall erwähnt, daß man auf Grund statistischen Materials von einer stark unterdurchschnittlichen Krebssterblichkeit der Bergarbeiter gesprochen hat (Lit. bei Kolb), Angaben, denen aber von anderer Seite jede Bedeutung abgesprochen worden ist (Lehmann).

Endlich spricht auch bis zu einem gewissen Grade für die ätiologische Rolle der Schmieröle der Befund, den wir am linken Ohr des Patienten erhoben haben, wo sich am oberen Pol des Helix das oben näher beschriebene warzenartige Knötchen fand. Es entsprach seinem makro- und mikroskopischen Aussehen nach den Epithelproliferationen, wie sie bei der ganzen Gruppe der Ruß-, Pech-Teer-, Paraffin-, Vaselinschäden beobachtet worden sind. Differentialdiagnostisch käme noch eine Verruca dura vulgaris und vor allem die Chondrodermatitis nodularis chronica Winkler in Frage, letztere besonders deshalb, weil auch sie gerade am Helixrand lokalisiert ist. Doch sind auch schon Paraffin- usw. Warzen an den Ohren beobachtet worden (Ullmann, Oppenheim). Daß eine Verruca vulgaris vorgelegen haben könnte, war wegen des geringen Grades der Hyperkeratose und der starken Reaktion des Bindegewebes unwahrscheinlich. Gegenüber den von Winkler beschriebenen Fällen von Chondrodermatitis unterschied sich die Affektion durch das Fehlen akut entzündlicher Erscheinungen (auch in der Anamnese fehlt jeder Hinweis darauf; Patient hatte die Affektion überhaupt nicht bemerkt) und von Degenerationsvorgängen im Knorpel, denen Winkler einen wesentlichen Anteil am Krankheitsprozesse zuspricht. Immerhin muß man doch wohl mit in Betracht ziehen, daß es sich vielleicht um ein Anfangsstadium von Chondrodermatitis gehandelt haben könnte, wie es Winkler selbst nicht zur Beobachtung gekommen war.

Falls die Epithelwucherung am Ohr eine auf Schmieröleinwirkung beruhende präcanceröse Affektion darstellt, liegt es nahe, auch die Carcinomentwicklung in diesen Zusammenhang einzubeziehen und anzunehmen, daß sich der Tumor in Summation zweier Schädigungen aus der vereiterten Follikularcyste (die an sich schon auf dem Umweg über die Acne eine Folge der Öleinwirkung darstellt) unter dem proliferationanregenden Reiz des Schmieröls gebildet hatte, zumal gerade die Körpergegend, an



der er zur Entwicklung kam, durch die Angewohnheit des Patienten, die Hände während der Arbeit an den Seitenteilen der Hose abzuwischen, der Schädigung am stärksten ausgesetzt war. Daß gerade bei den Paraffin- und Rußcarcinomen ein derartig enger Zusammenhang zwischen einwirkendem Agens und Tumorbildung vorkommt, beweisen, abgesehen von den Tierexperimenten von Hamagiva sowie von Biering und Möller, Fälle, wie sie Tuteur (zit. nach Küntzel) und Earle (zit. nach Liebe) beobachtet haben.

Für einen reinen Paraffinkrebs wäre das jugendliche Alter des Patienten sowie die rapide Entwicklung des Tumors mit dem frühzeitigen Übergreifen auf die Lymphdrüsen außergewöhnlich, wenn man auch einerseits derartige Krebse schon bei jüngeren Personen beobachtet (vgl. Zweig oder bezüglich Schornsteinfegerkrebs Liebe) und andererseits wiederum den bösartigen Verlauf von Carcinomen Jugendlicher mehrfach betont hat (vgl. Waetzold).

Das Carcinom im jugendlichen Alter ist zwar nicht häufig, aber doch nicht so selten, wie früher vielfach angenommen wurde. Kolb hat unter einem Material von 20 043 Todesfällen an bösartigen Geschwülsten 1,8% Todesfälle bis zum 30. Jahr festgestellt, Behla unter 69 784 Todesfällen 1,3%. Nach Waetzold sind in der deutschen Armee ausschließlich des bayrischen Kontingents während der Vorkriegszeit innerhalb von 10 Jahren bei einer durchschnittlichen Stärke von 500 000 Mann 295 Fälle von bösartigen Geschwülsten, darunter 83 Krebsfälle, vorgekommen, von denen 29 die Jahrgänge von 21—25 Jahren betrafen. Was insbesondere den Hautkrebs angeht, so entfielen von den 1124 Todesfällen der Behlaschen Statistik 2,9% auf die Jahre 0—30, von 253 Hautfällen Borrmanns (chirurg. Material) 2,3% und von 327 derartigen Fällen Mellers 1,2%.

Zu der in unserem Fall beobachteten Lokalisation des Krebses wäre zu bemerken, daß sich in der Literatur nur vereinzelte Fälle von Hautkrebs der Glutäalgegend finden lassen, die in einer aus der hiesigen Klinik hervorgegangenen Dissertation von Rose „Über Rumpfhautkarzinome" zusammengestellt sind. Unter diesen zeigt ein von Richter beschriebener Fall insofern eine gewisse Ähnlichkeit mit dem unsrigen, als sich der Tumor in einem Hohlraum entwickelt hatte, den R. als eine auf dem Boden einer Folliculitis entstandene und sekundär von der Oberfläche her epithelisierte Absceßhöhle auffaßt. Im allgemeinen gilt bekanntlich jede Lokalisation außerhalb des Gesichts bei Hautcarcinomen als selten. So betrafen von den Borrmannschen Fällen 93% das Gesicht, 1,2% den behaarten Kopf, 3,1% den Rumpf und 2,8% die Extremitäten. Auch Rudolf Volkmann bezeichnet die Carcinome der Extremitäten, zu denen man die des Gesäßes wohl rechnen muß, als ungemein selten. Er hat bis 1899 223 Fälle zusammengestellt, die v. Brunn 1903 um weitere 145 ergänzte. Unter den Todesfällen der Kolbschen Statistik finden sich 0,56% maligner Tumoren an den Extremitäten, darunter aber mehr als die Hälfte Sarkome. Nach den Borrmannschen Zahlen bekommt man den Eindruck, als ob diese Lokalisation gerade bei jüngeren Personen relativ häufig vorkäme, da alle 3 Carcinome, die er bei Personen unter 20 Jahren festgestellt hat, an den Extremitäten lokalisiert waren.

Wenn ich zum Schluß noch kurz auf die bakteriologischen Befunde eingehe, so sei zunächst hervorgehoben, daß die Narben-



comedonen, die bei diesem Fall von artefizieller Acne untersucht wurden, mit Ausnahme eines Riesencomedos neben Kokken und Hefeformen stets auch „Acnebacillen" enthalten hatten, während Narbencomedonen anderer Genese nach Unna Acnebacillen wie überhaupt Mikroorganismen konstant vermissen lassen. Bei der Untersuchung der entzündlichen Veränderungen fiel vor allem die Vielgestaltigkeit des bakteriologischen Bildes auf. Zwar überwog in geschlossenen Pusteln und Abscessen der Staphylococcus albus und in den ausgedehnten fistelnden Prozessen der Streptococcus pyog. long., doch ließen sich daneben fast immer — häufig nicht kulturell, sondern nur bei direkter mikroskopischer Untersuchung (ein Hinweis auf den Wert dieser einfachen Methode!) — auch noch andere Keime nachweisen.

Unter diesen fiel mir besonders ein Mikroorganismus auf, der sich — neben anderen — mehrfach in den geschlossenen Acneknoten und offenen Phlegmonen, z. T. in großen Mengen, vorfand, zumal ich ihn bereits in einem anderen Falle, und zwar bei einem Patienten mit chronischen, fistelnden, nach einer Salvarsandermatitis am Mons pubis und am Scrotum zur Entwicklung gekommenen Infiltraten, beobachtet hatte.

Es handelte sich um diffus im Eiter verteilte, z. T. auch intracellulär gelagerte, grampositive (mit leichter Neigung zur Entfärbung) gewundene Fäden von einer durchschnittlichen Länge von $2^1/_2$—$4\ \mu$, häufig aber auch von $6\ \mu$ und darüber, und einer Dicke von $^1/_3$—$^1/_2\ \mu$, die zu einem beträchtlichen Teil echte Verzweigungen trugen und gelegentlich auch körnig zerfallen waren. Daneben waren auch kurze, oft leicht gekrümmte Formen von etwa $1\ \mu$ Länge vorhanden.

Das Wachstum auf den üblichen Nährböden war kümmerlich und kam überhaupt nur in einem Teil der Züchtungsversuche zustande. Sie bildeten auf schwach alkalischem Nähragar und ebenso auf Ascites- oder Sabouraudschem Maltoseagar bei 37° einen flachen, durchsichtigen, makroskopisch nur schwach erkennbaren, geruchlosen, vom Nährboden leicht abstreifbaren Rasen, der den Bereich des Eiterbelages nur wenig überragte und bereits nach 2 Tagen seine größte Ausdehnung und endgültige Färbung erreicht hatte. Die Weiterzüchtung glückte nur bis zur zweiten Subkultur, und zwar gleich gut unter aeroben wie anaeroben Verhältnissen; einmal auch in Bouillon. Mikroskopische Präparate aus 1—3 Wochen alten Kulturen boten das gleiche Bild wie die Eiterausstriche, nur waren die langen, gewundenen und verzweigten Fäden teilweise noch zahlreicher, während sie in jungen, 2 Tage alten Kulturen gegenüber mittellangen diphtheroiden Formen stärker zurücktraten.

Von Diphtheriebacillen ließen sich die Keime durch die Reichlichkeit der Verzweigungen, das Fehlen von Volutinkörnchen, durch ihr ver-



hältnismäßig gutes anaerobes Wachstum und vor allem dadurch unterscheiden, daß sie sich auf Löfflerserum nicht züchten ließen. Ebensowenig konnten sie mit dem „Bac. dermophilus" (Rohde) identifiziert werden. Sie gehörten vielmehr ihrem morphologischen Bilde nach zu den Streptotricheen, wenn auch ihr kulturelles Verhalten Abweichungen von dem der bisher beschriebenen Stämme aufwies, und sind möglicherweise mit Mikroorganismen ähnlichen Aussehens zu identifizieren, die bei Acne vulgaris in der ausländischen Literatur verschiedentlich beschrieben worden sind (Übersicht bei Haase) und nach Haase nur besondere Wachstumsformen des Unna-Sabouraudschen Seborrhöebacillus (der dann wohl zu Unrecht zu den Bacillen gerechnet würde) darstellen sollen.

Ob diese Hypothese, gegen die von vornherein manches spricht, zutreffend ist, ob ferner unsere Keime im allgemeinen zum bakteriellen Bilde der artefiziellen Acne gehören, und wieweit ihnen bei dieser Erkrankung oder auch sonst eine pathogene Bedeutung zukommt, wird sich erst auf Grund weiterer Untersuchungen entscheiden lassen. Bisher ist über die Mikrobiologie der artifiziellen Acne nur wenig bekannt. Sabouraud gibt an, daß das Bakterienbild der Chloracne dem der Acne vulgaris entspricht, während Ullmann bei 2 Fällen von Paraffinacne nur ganz vereinzelt Bakterien in Schnittpräparaten von Comedonen und Pusteln nachweisen konnte.

Zusammenfassung.

1. Die Atherome des behaarten Kopfes stellen im allgemeinen Epidermoide dar. Infolgedessen muß man, da die überwiegende Mehrzahl der bisher beschriebenen Atherocarcinome auf dem behaarten Kopf lokalisiert war, annehmen, daß diese sich zum größten Teil aus Epidermoiden entwickelt haben. Ein sicherer Fall von Follikularcystencarcinom liegt bisher in der Literatur nicht vor.

2. Beschreibung eines derartigen Falles, der bei einem 23jährigen mit einer Ölacne behafteten Kohlengrubenarbeiter beobachtet worden war. Das Carcinom — ein tiefgreifendes Spinalzellenepitheliom — hatte sich an der Stelle einer vereiterten Follikularcyste am Gesäß, vielleicht unter dem gleichzeitigen Reiz der Schmieröleinwirkung, entwickelt.

3. Das bakteriologische Bild der entzündlichen Efflorescenzen war bei diesem Fall nicht einheitlich, wenn auch in geschlossenen Acneknoten und -pusteln der Staphylococcus albus und in fistelnden phlegmonösen Herden der Streptococcus pyog. long. überwog. Mehrfach wurde — ebenso wie bereits früher bei einem Patienten mit chronischen, fistelnden, im Anschluß an eine Salvarsandermatitis entstandenen Infiltraten — ein zu den Streptotricheen gehörender Mikroorganismus gefunden.



Literatur.

[1]) Aschoff, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse 1895, 2. Jahrg., S. 456. — [2]) Batzdorff, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 47, S. 1127. — [3]) Behla, Zeitschr. f. Krebsforsch. **17**, 492. 1920. — [4]) Bettmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 27, S. 437. — [5]) Bierig u. Möller, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42, S. 1361. — [6]) Blaschko, Weyls Handb. d. Arbeiterkrankheiten, Jena 1908, S. 776. — [7]) Borelius, ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1914, S. 253. — [8]) Bornemann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **62**, 75. 1902. — [9]) Borrmann, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **76**, 404. 1905. — [10]) Bosellini, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **45**, 81. 1898. — [11]) v. Brunn, Beiträge zur klin. Chirurg. **37**, 227. 1903. — [12]) Chiari, Zeitschr. f. Heilkunde **12**, 189. 1891. — [13]) Darier, La Pratique Dermatologique IV, 657. Paris 1904. — [14]) Dubreuilh u. Auché, 3. internat. derm. Kongr. London 1896 (1898), S. 818. — [15]) Ewald, Soziale Medizin **2**, 578. 1914. — [16]) Fabry, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 35, S. 1777. — [17]) Fabry, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **51**, 69. 1900. — [18]) Franke, Arch. f. klin. Chirurg. **34**, 507. 1887. — [19]) Franke, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**, 444. 1890. — [20]) Frey, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **43**, I. Suppl.-Heft S. 113. 1912. — [21]) Gaucher u. Paris, Annales de Dermatol., 1904, S. 149. — [22]) Günther, Dermatol. Wochenschr. **64**, 481. 1917. — [23]) Haase, Journ. of the Amer. Med. Assoc. **59**, 504. 1912. — [24]) Habermann, Dermatol. Zeitschr. **30**, 63. 1920. — [25]) Hesse, Beiträge zur klin. Chirurg. **80**, 494. 1912. — [26]) Hirt, Die äußeren Krankheiten der Arbeiter. Leipzig 1878, S. 31. — [27]) Jadassohn, Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1913, Nr. 23 (Berner Ärztetag vom 22. II. 1913). — [28]) Kerl, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 39, S. 1381. — [29]) Kolb, Zeitschr. f. Krebsforsch. **9**, 445. 1910. — [30]) Kolb, Zeitschr. f. Krebsforsch. **8**, 249. 1910. — [31]) Küntzel, Dermatol. Wochenschr. **71**, 499. 1920. — [32]) Kurtzahn, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**, 292. 1921. — [33]) K. B. Lehmann, v. Gruber-Rubner-Ficker, Handb. d. Hygiene IV, 2. Abteil. 335. 1919. — [34]) W. Lehmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **77**, 265. 1905. — [35]) Liebe, Schmidts Jahrb. **236**, 65. 1892. — [36]) Lindemann, Weyls Handb. d. Arbeiterkrankh., Jena 1908, S. 1. — [37]) Meller, Zeitschr. f. Krebsforsch. **6**, 64. 1908. — [38]) Morestin, ref. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1906, Jahrg. 10, S. 95. — [39]) Nieszytka, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **43**, I. Suppl. Heft, 143. 1912. — [40]) Oppenheim, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 272. 1921. — [41]) Péraire, ref. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1906, Jahrg. 10, S. 95. — [42]) Pringle, British Journ. of Dermatol. XI, 381. 1899. — [43]) Reutter, ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. **3**, 159. 1905. — [44]) Richter, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26, S. 796. — [45]) Rohde, Beitr. z. klin. Chirurg. **123**, 132. 1921. — [46]) Rose, Über Rumpfhautkarzinome. Inaug.-Diss. Breslau 1920. — [47]) Sabouraud, Les Maladies Séborrhéiques. Paris 1902, S. 58. — [48]) Saeger, Weyls Handb. d. Hygiene, 1. Aufl., **8**, 443. Jena 1894 — [49]) Schaumann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**, 141. 1911. — [50]) Schwarz, Über ein Epithelioma papillare. Inaug.-Diss. Berlin 1904. — [51]) Török, Monatshefte f. prakt. Dermatol. **12**, 437. 1891. — [52]) Ullmann, Das österreichische Sanitätswesen, Beiheft zu Nr. 18 vom 2. V. 1912. — [53]) Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. — [54]) Unna, Med. Klinik 1908, Nr. 46, S. 1747. — [55]) R. Volkmann, Samml. klin. Vorträge, **4**, 3123. 1889. — [56]) Waetzold, Zeitschr. f. Krebsforsch. **16**, 319. 1919. — [57]) Winkler, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 278. 1916. — [58]) Yamagiva, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 235. 1921. — [59]) Zenker, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **54**, 72. 1917. — [60]) Zweig, Dermatol. Zeitschr. **16**, 85. 1909.



(Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hautkrankheiten zu Greifswald [Vorstand: Prof. W. Schönfeld].)

Untersuchungen zur Frage der Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in den verschiedenen Bezirken an Fällen von Dermatosen, Tripper und Frühsyphilis.

Von
Prof. **W. Schönfeld.**

(Eingegangen am 28. November 1921.)

In letzter Zeit sind in der Literatur der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit durch die Arbeiten von Weinberg, Weigeldt und Walter wieder Fragen angeschnitten worden, die früher schon einmal eine gewisse Rolle gespielt hatten, so u. a. die Frage nach der Einheitlichkeit des Liquors in den verschiedenen Bezirken. Sie ist bis zu einem gewissen Grade mit der Frage der Bewegung der Rückenmarksflüssigkeit verbunden und führt, wenn man sie bejaht, logischerweise dazu, auch eine Bewegung des Liquors anzunehmen, sowohl vom Hirn zum Rückenmark als auch in umgekehrter Richtung, denn nur bei einer solchen in beiden Richtungen könnte einer Schichtenbildung der Rückenmarksflüssigkeit am ehesten entgegengewirkt werden, während eine Bewegung nur in der Richtung Hirn → Rückenmark eine Sedimentierung von Liquorbestandteilen zur Folge haben müßte. Von welcher Ausdehnung solche Bewegungen wären, das ist eine andere Sache. Mit diesen Strömungsverhältnissen hat sich in jüngster Zeit wieder Becher vor allem beschäftigt. Er kommt zu dem Schluß, daß „derselbe Mechanismus, der zum großen Teil die Hirnvolumschwankungen ermöglicht", „auch die Liquormischung im spinalen Arachnoidealsack" verursacht.

Praktisch ist die Frage der Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in den verschiedenen Bezirken um so wichtiger, als nur bei ihrem Vorhandensein die Lumbalpunktion Aufschluß über den Zustand des Gesamtliquors zu geben vermag, im anderen Falle würde sie es nur ungefähr über die Höhe geben, in der die Punktion vorgenommen wurde.

Weinberg nimmt nun auf Grund der pathologischen Fälle seines Materials eine Schichtenbildung der Rüchenmarksflüssigkeit an, und Weigeldt nimmt auf Grund seines Materials (382 pathologische, 124 normale Fälle) u. a. in folgenden Sätzen dazu Stellung:

„Im gesamten Liquorsystem läßt sich — nach möglichster Ruhigstellung des Körpers — eine gewisse Schichtenbildung auch beim Normalen nachweisen."

„Punktionen in verschiedenen Höhen beweisen die allmähliche Zunahme der Zellen von cervikal nach lumbal noch deutlicher."

Soweit für den normalen Liquor und für den pathologischen:

„Die Liquorschichtung wird auch durch die Untersuchungen pathologischen Liquors bestätigt[1]), ist jedoch durch die pathologischen Verhältnisse oft verwischt, bald verstärkt, bald vermindert."

Walter spricht ebenfalls von einer Art „Schichtung". Weinberg und Weigeldt kamen zu ihren Schlußfolgerungen wohl vor allem auf Grund der fraktionierten Liquoruntersuchung.

Mir schien diese Frage der Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit besonders bei den Fällen, die wir Syphilidologen zur Untersuchung bekommen, praktisch zu wichtig, um nicht noch einmal dazu an der Hand der fraktionierten Liquoruntersuchung Stellung zu nehmen.

Es liegt in der Natur der Sache, daß man sich nach Maßgabe der vorhandenen Untersuchungsmethoden am Lebenden am besten der fraktionierten Untersuchung und hierbei wiederum der Bestimmung des Zell- und Eiweißgehaltes bzw. der WaR. bedienen wird.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Punktiert wurde für gewöhnlich in rechter Seitenlage in verschiedenen Höhen. Diese wechselten zwischen den XI. Brust- und V. Lendenwirbel. In der Regel wurden auf einmal 4 Portionen zu je 5 ccm entnommen, die Zellen in der Fuchs-Rosenthalschen Zählkammer gezählt, der Eiweißgehalt nach Nonne und Pándy bestimmt, der Druck (auf Wasser bezogen) am Anfang und nach Ablauf von 15 ccm bestimmt. Bei den pathologischen Fällen wurde auch die WaR. im Liquor angestellt, allerdings wegen der hohen Kosten, nur mit der Gesamtmenge. Doch halten wir bei weiteren Untersuchungen zu dieser Frage die getrennte Untersuchung der WaR. bei jeder Einzelportion für nicht unwichtig.

Die WaR. im Blute und die S.-G.-R. wurde bei allen angestellt.

Einzelne Fälle wurden wiederholt punktiert (2—4 mal), entweder in derselben Höhe oder in verschiedenen Höhen. Untersucht wurden alle von mir persönlich.

Ihre Zahl beläuft sich vorderhand nur auf 63 Fälle mit 93 Punktionen und 372 Einzeluntersuchungen[2]).

Es handelt sich

1. um Fälle von Dermatosen und Tripper,

2. um Fälle von Syphilis II mit Zellwerten bis zu 10 Zellen, mit und ohne Eiweißvermehrung und ohne Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems,

3. um Fälle von Syphilis II mit Zellwerten über 10 Zellen und sonstigen pathologischen Liquorveränderungen, ohne klinische Erscheinungen von seiten des Zentralnervensytems.

[1]) Im Original gesperrt gedruckt.

[2]) Weitere Untersuchungen sind im Gange.



I. Fälle von Dermatosen und Tripper.

Es sind 19 Fälle mit 25 Punktionen und 98 Einzeluntersuchungen. Sie waren nach unseren heutigen Untersuchungsmethoden frei von Syphilis. Im einzelnen bestehen sie aus:

1. Dermatitis herpetiformis, 2 Fälle,
2. Lupus vulgaris (darunter 1 disseminatus), 3 Fälle,
3. Lupus erythematodes, 2 Fälle,
4. Psoriasis vulgaris, 2 Fälle,
5. Scabies, 5 Fälle,
6. Tripper des Mannes (1 mit Nebenhodenentzündung rechts, 1 mit Imbecillität), 4 Fälle,
7. Tripper beim Weibe, 1 Fall.

6 Fälle wurden 2 mal punktiert.

Der Punktionshöhe nach verteilen sie sich auf XII/I [1]) 1, I/II 7, II/III 6, III/IV 10, IV/V 1.

20 wiesen in allen Portionen einen Zellgehalt bis zu 5 [2]) Zellen im Kubikmillimeter auf. Hierbei zeigten sich 2 mal Schwankungen bis zu 3 Zellen bei einer von 4 Portionen.

5 zeigten in 1 von 4 Portionen einen Grenzwert (6—10) Zellen, es bestanden bei zweien Unterschiede bis zu 4 Zellen, bei dreien Unterschiede bis zu 5 Zellen. Bei den 25 Punktionen waren bei den Einzeluntersuchungen am zellreichsten 10 mal die erste Portion (darunter befinden sich 2 zwischen I/II, 2 zwischen II/III, 5 zwischen III/IV punktiert, 1 zwischen IV/V punktiert) das wären 40%.

12 mal war die zweite Portion die zellreichste (darunter befinden sich 1 zwischen XII/I, 3 zwischen I/II, 3 zwischen II/III, 5 zwischen III/IV Punktierte) = 48%. 2 mal war die dritte Portion die zellreichste (bei den Punktionshöhen I/II und II/III) = 8%.

1 mal die vierte (Punktionshöhe I/II) = 4%.

Bei dieser Zusammenstellung sind natürlich auch ganz geringe Unterschiede von 0,1 an berücksichtigt.

2 mal kamen gleiche Werte bei den Höchstzahlen vor (1 mal bei der I. und II. Portion, 1 mal bei der I. und IV. Portion [3]).

Unabhängig von der Punktionshöhe tritt ein Überwiegen der beiden ersten Portionen hervor.

Der Eiweißgehalt war bei allen Portionen desselben Falles immer der gleiche, d. h. wenn die Phase I oder auch die Pándysche Reaktion negativ war, so war sie es durchgehend bei allen 4 Portionen oder umgekehrt.

Ein Druck über 200 (im Liegen) war 3 mal vorhanden. Im Liegen waren 21, im Sitzen 4 punktiert worden.

Erwähnen möchte ich noch, wenn es auch nicht unmittelbar in diesen Zusammenhang gehört — ich verweise deshalb auf meine Arbeit:

---

[1]) Die römischen Zahlen geben die Brust- bezw. Lendenwirbel an.

[2]) Im Unterschied zu Weinberg ist bei den Zellzahlen nicht die Gesamtzahl der in der Zählkammer vorhandenen Zellen, sondern die durch die Formel $\frac{a \cdot 11}{32}$ errechnete Zahl zu verstehen, wobei a die Gesamtzahl der in der Zählkammer vorhandenen Zellen ist. 0—5 normal, 6—10 Grenzwert.

[3]) Kamen zufällig bei mehreren Portionen dieselben Werte vor, und waren dies die Höchstzahlen, so ist immer die höhere Portion als die zellreichere gerechnet worden.



„Über Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit bei nervengesunden Menschen", Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1919 —, daß wir bei 6 Fällen mit 8 Punktionen eine positive Phase I feststellten, und zwar bei 2 Fällen von Tripper beim Manne (1 mit Nebenhodenentzündung, ein 2. mit Imbecillität), bei 2 Fällen von Lupus vulgaris (1 Disseminatus mit einem Anfangsdruck von 290 im Liegen), bei je 1 Fall von Dermatitis herpetiformis und Scabies.

Der eine Fall von Tripper scheidet wegen seiner gleichzeitigen Imbecillität aus, es bleiben 5 Fälle mit 7 Punktionen.

Der Tripper und die Dermatitis herpetiformis wurden 2 mal in Abständen von je 5 Tagen (zwischen III/IV und I/II bezw. zwischen III/IV und IV/V) punktiert. Sie hatten immer die positive Phase I, diese hatte sich bei der Scabies erst bei der zweiten Punktion (zwischen III/IV), die 8 Tage nach der ersten (zwischen I/II) erfolgt war, eingestellt.

Die beiden Fälle von Lupus vulgaris waren nur einmal punktiert worden (zwischen II/III und III/IV).

Die Pándysche Reaktion war bei allen Fällen + gewesen.

Die Zellzahlen schwankten bei ihnen in physiologischen Breiten unter 5,0 bis auf die erste Portion der zweiten Punktion der Dermatitis herpetiformis, hier waren die Zahlen folgende: I. Portion 6,2, II. Portion 2,8, III. Portion 3,1, IV. Portion 2,8.

Diese Beobachtungen sind eine Bestätigung meiner schon aus früheren Befunden gezogenen Schlußfolgerungen: „In seltenen Fällen können vollkommen Gesunde, bezw. solche, die an Krankheiten ohne Beteiligung des Zentralnervensystems leiden, bei wiederholten Untersuchungen der Rückenmarksflüssigkeit regelmäßig eine positive Phase I aufweisen" und zum anderen „In zu kurzen Zwischenräumen bei liquornormalen Fällen aufeinanderfolgende Punktionen können sowohl eine Vermehrung des Zellgehaltes als des Eiweißgehaltes, bezw. beides hervorrufen."

Das scheint also auch der Fall zu sein, wenn die Punktionen in verschiedener Höhe erfolgt sind.

Weinberg hat ebenfalls „häufig Vermehrung gesehen — vielfach aber auch nicht".

Und Weigeldt schreibt über den normalen Liquor: „Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß frühere Lumbalpunktionen infolge der Liquorströmungen, Heilungs- und Entzündungsvorgänge die physiologischen Verhältnisse nicht unwesentlich verändern."

Mit anderen Worten, er scheint ähnliche Beobachtungen wie ich gemacht zu haben.

Gertrud Hammerstein, die nach endolumbaler Salvarsanzuführung einige Fälle am folgenden Tage punktierte, fand „überraschenderweise eine starke Hyperleukocytose und getrübten Liquor auch bei Patienten ohne Fieber und ohne irgendwelche Beschwerden".

Also hier bei pathologischen Fällen durch einen reizenden Eingriff Zellvermehrung!

II. Fälle von Syphilis II mit Zellwerten bis zu 10 Zellen, mit und ohne Eiweißvermehrung, ohne Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems.

Es handelt sich um 35 Fälle mit 54 Punktionen und 215 Einzeluntersuchungen. Sie wurden z. T. vor, während und nach der Behandlung, z. T. während einer oder zweier dieser Zeitabschnitte einmal oder mehrmals punktiert. 12 Fälle 2 mal, 2 3 mal, 1 4 mal.

Es entfallen auf den Höhenquerschnitt XI/XII 1, auf XII/I 5, auf 1/II 10, auf II/III 17, auf III/IV 21, auf IV/V 1.

41 weisen bei allen 4 Portionen einen Zellgehalt unter 5 auf, ohne daß dabei ein Hervortreten einer höheren oder tieferen Punktionsstelle aufgefallen wäre.

Ein Fall zeigte Schwankungen bis zu 3 Zellen (zwischen I/II punktiert, 3 einen Unterschied bis zu 4 Zellen bei einer von 4 Portionen (zwischen XII/I, II/III, III/IV punktiert). Die übrigen Schwankungen hielten sich unter 3 Zellen im Kubikmillimeter. 14 Punktionen erreichten einen Grenzwert zum mindesten in einer der 4 Portionen (2 zwischen I/II, 5 zwischen II/III, 7 zwischen III/IV punktiert). 5 mal fand sich bei diesen 14 Punktionen ein Unterschied von 3 Zellen, (bei zweien zwischen II/III, dreien zwischen III/IV Punktierten); je 2 mal ein solcher von 4 und 5 Zellen (Punktionshöhe zwischen II/III und III/IV).

Von sämtlichen 55 Punktionen war 20 mal (1 zwischen XI/XII, 2 zwischen XII/I, 5 zwischen I/II, 5 zwischen II/III, 6 zwischen III/IV, 1 zwischen IV/V punktiert) die erste Portion am zellreichsten = 32%,

29 mal (2 zwischen XII/I, 3 zwischen I/II, 10 zwischen II/III, 14 zwischen III/IV punktiert) die zweite Portion = 53%,

3 mal (1 zwischen XII/I, 2 zwischen II/III punktiert) die dritte Portion = 5,5%,

3 mal (2 zwischen I/II, 1 zwischen III/IV punktiert) die vierte Portion = 5,5%.

Gleiche Werte bei den Höchstzahlen[1]) fanden sich 3 mal (je 1 mal bei der I. und III., I und IV., 1 mal bei der II. und IV. Portion).

Auch hier trat wieder ein Überwiegen der Zellen in den ersten beiden Portionen hervor.

Der Eiweißgehalt nach Nonne und Pándy war bei allen Portionen derselben Entnahme durchgehend gleich, entweder + oder 0, im einzelnen gingen natürlich die beiden Reaktionen auseinander.

Im Liegen wurden 49, im Sitzen 5 punktiert.

III. Fälle von Syphilis II mit Zellwerten über 10 Zellen und sonstigen pathologischen Liquorveränderungen, ohne klinische Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems.

Unter diese Reihe fallen vorläufig nur 9 Fälle mit 14 Punktionen und 59 Einzeluntersuchungen. 5 Fälle wurden 2 mal punktiert.

Der Punktionshöhe nach verteilen sich die Fälle auf 3 zwischen I/II, 6 zwischen II/III, 3 zwischen III/IV, 2 zwischen IV/V Punktierte.

Bei dreien kam ein Übergang von pathologischen zu Grenzwerten bezw. zu normalen Zellzahlen vor. Diese sind:

1. H. Therese, 20 J. Sy. II. P.-H.[2]) II/III.

I.	II.	III.	IV. Portion.
9	17	13,4	11 Zellen.

[1]) Vergl. Anm. 3 auf S. 286.

[2]) P.-H. = Punktionshöhe.



2. G. Charlotte, 20 J. Sy. II. P.-H. II/III.

I.	II.	III.	IV. Portion.
19.	17,7.	9,3.	3,4 Zellen.

3. V. Peter, 24 J. Sy. II. P.-H. III/IV.

I.	II.	III.	IV. Portion.
14.	14,1.	10,3.	7,2 Zellen.

Im übrigen wies zwischen 10—15 Zellen 1 Fall auf (P.-H. II/III). Die anderen 10 Punktionen hatten von 15 bis zu 132 Zellen, allerdings nicht bei demselben Punktionsfall, sondern die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Portionen waren bei vier 4—7 Zellen, bei vier 10—15 Zellen, bei einer 30 Zellen, bei einer 40 Zellen, immer in pathologischen Werten über 10 Zellen sich haltend.

Punktiert waren 3 zwischen I/II, 4 zwischen II/III, 1 zwischen III/IV, 2 zwischen IV/V.

Die erste Portion war am zellreichsten bei 8 (P.-H. 2mal I/II, 3mal II/III, 2mal III/IV, 1mal IV/V) = 57%, die zweite bei 4 (P.-H. 3mal II/III, 1mal IV/V) = 29%, die dritte und vierte bei je 1 (P.-H. I/II und III/IV) = 7%.

Gleiche Höchstwerte in den Zellzahlen wies 1 Fall auf in der I. und II. Portion. 11 waren im Liegen punktiert worden, 3 im Sitzen.

Auch hier sind wieder die beiden ersten Portionen am zellreichsten. Bei diesen höheren primären Zellzahlen finden sich auch größere Unterschiede zwischen den einzelnen Portionen. Eine Abhängigkeit des Zellgehaltes von der Punktionshöhe ist nicht zu erkennen, in der Weise etwa, daß die in niederen Höhen punktierten zellreicher wären, einen Befund, den man im Sinne einer Sedimentierung verwerten könnte.

Lassen vorstehende Befunde auf eine Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in verschiedenen Bezirken schließen?

Eigentlich wäre nach unserem bisherigen Untersuchungsmaterial die Frage enger zu fassen und müßte lauten: „Haben sich bei fraktionierter Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit an Fällen von Dermatosen, Tripper und Frühsyphilis unter Zugrundelegung der Zellzählung in der F.-R.-Zählkammer, der Nonneschen und Pándyschen Reaktion als Untersuchungsmethoden, Anhaltspunkte für eine Schichtenbildung vom XI. Brustwirbel bis zum V. Lendenwirbel ergeben?"

Doch folgende Betrachtung zeigt, daß wir statt des Bezirkes vom XI. Brustwirbel bis zum V. Lendenwirbel, ohne eine grobe Ungenauigkeit zu begehen, die gesamte Rückenmarksflüssigkeit unserer Fragestellung zugrunde legen können.

Bei einer durchschnittlichen Entnahme von 20 ccm Liquor wird man den Herkunftsort der Zellen nicht nur der Punktionshöhe gleichzusetzen haben, sondern es wird sich Flüssigkeit sowohl aus höheren, als auch aus tieferen Querschnitten des spinalen Arachnoidealsackes, als es der Punktionshöhe entspricht, beimischen.

Im einzelnen wissen wir ja noch nicht, wieviel die Gesamtmenge der



Hirn-Rückenmarksflüssigkeit bzw. der Rückenmarksflüssigkeit an sich beträgt. Sie wird vielleicht auch unter normalen Verhältnissen zu verschiedenen Zeiten bei denselben Individuen nicht immer die gleiche sein. Nach F. K. Walter befindet sich etwa die Hälfte der Gesamtmenge des Liquors im Subarachnoidealraum des Rückenmarkes. Die Gesamtmenge der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit wird verschieden hoch angegeben (siehe Schönfeld, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **127**, 425). Ob die Lage während der Punktion (Sitzen, Liegen) in so hohem Grade eine unterschiedliche Bedeutung für das Zuströmen des Liquors aus höheren und tieferen Bezirken hat, wie Walter es annimmt, scheint uns nicht recht wahrscheinlich. Walter vertritt die Meinung, daß bei der Punktion in Seitenlage „infolge des gleichartigen dynamischen Druckes von allen Seiten Flüssigkeit zum Ausflußrohr zuströmt", im Gegensatz zur Punktion im Sitzen „wobei durch den statischen Druck der Liquor nur von oben nachfließen kann".

Es wird wohl bei beiden Stellungen während der Liquorentnahme aus höheren und tieferen Bezirken ein Zuströmen stattfinden!

Dafür spricht auch unseres Erachtens die Beobachtung, daß man bei artefiziell durch die Punktionsnadel während der Punktion in den Arachnoidealsack gesetzten Blutungen beim unmittelbaren Eingehen oberhalb und unterhalb der ersten Punktionsstelle, gleichgültig, ob man im Sitzen oder Liegen punktiert hatte, zum mindesten mikroskopisch nachweisbare rote Blutkörperchen bei der zweiten Punktion erhält. Wäre Walters Ansicht zutreffend, so dürfte man bei der Punktion im Sitzen nach Eintreten einer Blutung und unmittelbarem Eingehen an einer höheren Stelle kaum reine Blutkörperchen finden.

Das ist aber nicht die Regel und der gegenteilige Befund ist zum mindesten keine Stütze für die Anschauung der Schichtenbildung der Rückenmarksflüssigkeit. Bei einer solchen Blutung werden zwar noch etwas kompliziertere Verhältnisse eine Rolle spielen, als das bloße passive Hinaufgetragenwerden der roten Blutkörperchen durch eine vorhandene Liquorbewegung.

Was nun die Unterschiede der Zellzahlen bei den einzelnen Portionen bei der fraktionierten Untersuchung anlangt, so sind diese fast immer zu finden, unabhängig von der Punktionshöhe. Sie sind um so größer, je höher die primären Zahlen sind. Auch die Größe der primären Zellzahlen ist unabhängig von der Punktionshöhe.

Sind diese Unterschiede mit einer Schichtenbildung der Rückenmarksflüssigkeit zu erklären?

Bei dem von uns geübten Vorgehen bei der Zellzählung wurden die einzelnen Portionen nach ihrer zeitlichen Reihenfolge bei der Entnahme gezählt. Hierbei zeigte sich auch der größere Zellreichtum der ersten Portion, ein Befund, den Weigeldt ebenfalls erhoben hat.



Diese Schwankungen der Zellzahlen sind (siehe oben) schon lange beobachtet worden, allerdings nicht bei einer systematisch durchgeführten fraktionierten Liquoruntersuchung, sondern bei systematischen Doppelzählungen aus derselben Portion, eventuell noch unter der Heranziehung der sog. „Französischen Methode" als Paralleluntersuchung.

Man hatte aber aus diesen Schwankungen nicht auf eine Schichtenbildung geschlossen, sondern schrieb die physiologischen Schwankungen oder den Fehlerquellen der Methode bzw. beiden zu.

Es ist hier nicht der Raum, auf diese Einzelheiten noch einmal einzugehen, sie sind in meiner Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **127**, 453. 1919) erörtert. Und unserer Ansicht nach sind auch die Unterschiede in den Zellzahlen, wie wir sie oben gefunden haben, auf die angedeuteten Momente zurückzuführen. Es ist seinerzeit von Fuchs und Rosenthal von vornherein darauf hingewiesen worden, daß das Punktat ganz frisch „noch warm" zur Untersuchung kommen muß, will man die Ergebnisse verwerten, das betont auch G. Baumgardt in ihrer Arbeit wieder.

Mit diesen Fehlerquellen, besonders mit dem Zugrundegehen der Zellen läßt sich nicht nur das Auseinandergehen der Zellzahlen bei den einzelnen Portionen, sondern auch das Überwiegen der Zellmenge bei den ersten Portionen erklären.

Bei einem Geübten dauert immerhin eine Zählkammeruntersuchung bei normalen Zellwerten etwa 10 Minuten, sind mehr Zellen vorhanden, dann entsprechend länger, um so mehr können sich die Fehlerquellen auswirken.

Gegen eine Schichtenbildung spricht in unseren Fällen noch eindeutiger der ständig übereinstimmende Ausfall der Eiweißreaktionen bei den 4 Portionen derselben Punktion. Hierbei ist der gleichartige Ausfall der hoch empfindlichen Pándyschen Reaktion noch überzeugender, als der gleichartige Ausfall der Nonneschen Reaktion.

Solche Beobachtungen, wie Weinberg eine anführt:

12. J. St. Lues II.	Port. I	Port. II	Port. III.
	121	8	12
nach unserer Berechnung:	42	2	4

wobei sich ein Übergang von hohen pathologischen Werten zu ganz niedrigen normalen Zahlen findet bei derselben Punktion, haben wir bisher nicht machen können. Ob derartige Fälle sich nur aus den Fehlerquellen erklären lassen, mag vorderhand dahingestellt bleiben. Es gehören mehrfache derartige Beobachtungen dazu, um Stellung nehmen zu können.

Bei einer Verlegung des Spinalkanales durch irgendein Hindernis wäre es nichts besonders Auffallendes, wenn man bei Punktionen in verschiedener Höhe auseinandergehende Zell- und Eiweißwerte fände.



Von einer solchen Annahme gingen sogar **Marie**, **Pierre**, **Foix** und **Robert** aus, um die Höhe einer Rückenmarkskompression zu bestimmen. Sie punktierten in mehrfacher Höhe und nahmen als den Sitz der Verlegung die Grenze zwischen dem erhöhten und normalen Eiweißgehalt an.

In 2 Fällen von Tuberkulose der Wirbelsäule hatten sie positive Ergebnisse im Sinne ihrer Annahme, in einem 3. Fall nicht. Die Diagnose war bei diesem zweifelhaft.

Das sind Fälle, in denen keine Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in den verschiedenen Bezirken vorhanden ist und in denen uns die einzelne Lumbalpunktion keinen Aufschluß gibt über den Gesamtzustand der Rückenmarksflüssigkeit.

Abgesehen von solchen Fällen und den oben angeführten **Weinberg**schen Fall, für den wir vorderhand noch keine befriedigende Erklärung haben, läßt sich für jene Fälle, die dem Syphilidologen in der Regel zur Untersuchung kommen werden, der Satz vollkommen aufrecht erhalten, den ich 1917 (l. c. S. 428) schrieb:

„Es liegt unseres Erachtens gegenüber den zahlreichen Veröffentlichungen, die betonen, keine in die Augen fallenden Unterschiede gefunden zu haben, und ebenso nach unseren eigenen Erfahrungen keine Veranlassung vor, anzunehmen, erstens, daß der Ventrikel und Spinalliquor nicht kommuniziere und zweitens, daß nach der Punktionshöhe der Gehalt an Zellen und Eiweiß in der Mehrzahl der Fälle wechsele."

Zusammenfassung:

1. Mit der von uns angewandten Art der Untersuchung hat sich bei fraktionierter Liquorentnahme kein überzeugender Anhaltspunkt für eine Schichtenbildung und Sedimentierung der Rückenmarksflüssigkeit ergeben bei liquornormalen und liquorpathologischen Fällen von Dermatosen, Tripper und Frühsyphilis.

2. Unterschiede in der Zellzahl der Einzelportionen kommen vor bei fraktionierter Entnahme. Sie können um so größer sein, je höher die primäre Zellzahl ist. Sie sind durch die Fehlerquellen der Zählkammermethode erklärbar, ebenso der größere Zellreichtum der ersten Portionen.

3. Abgesehen von den Fällen, die eine Verlegung des Spinalkanales aufweisen, gibt eine einzelne Lumbalpunktion Auskunft über den derzeitigen Gesamtzustand des Liquors, zumal bei Fällen, die für gewöhnlich dem Syphilidologen zur Untersuchung kommen werden.



Literatur.

[1]) Becher, Zur Frage der Liquorströmung im spinalen Arachnoidealsack. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 839. — [2]) G. Baumgardt, Bemerkungen zur Technik der Lumbalpunktatsuntersuchungen. Dissert. Heidelberg 1918. — [3]) G. Hammerstein, Zur Therapie der Syphilis des Zentralnervensystems. Vortrag, gehalten in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau am 19. XI. 1920. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 199. — [4]) Marie, Pierre, Foix und Robert, Service, que peut rendre la ponction rachidienne pratiquée à des étages différents pour le diagnostic de la hauteur d'une compression médullaire (Pariser Neurol. Gesellsch.). Rev. neur. **21**, (I), 7. XII. 1913. Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. R. 8, 1607 (S. 710). 1914. — [5]) Schönfeld, Über Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit bei nervengesunden Menschen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**, 300. 1919. — [6]) Schönfeld, Die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit, ihre Methoden und ihre Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**, 415. (Literatur). — [7]) Walter, Zur Frage der Liquorströmung und der Homogenität des Liquor cerebrospinalis. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42, S. 1352. — [8]) Weigeldt, Regelmäßige Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquors an verschiedenen Stellen des Subarachnoidealraumes. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 838. — [9]) Weinberg, Über die fraktionierte Liquoruntersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 19, S. 577.



(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Jadassohn].)

Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Acrodermatitis chronica atrophicans.

Von

Dr. **Max Jessner**
Oberarzt der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Dezember 1921.)

Ich möchte meiner Mitteilung über Acrodermatitis chronica atrophicans im Bd. 134 ds. Archivs im folgenden einige weitere Beobachtungen bei dieser Erkrankung folgen lassen:

I. Zunächst sei die **auffallende Häufigkeit des Auftretens der Acrodermatitis chron. atroph.** in den letzten Jahren hervorgehoben. Es kann wohl kein Zufall sein, daß wir an der Klinik — 3 Fälle aus der Privatpraxis von Herrn Geh.-Rat Jadassohn mitgerechnet — in den letzten 2 Jahren 21 Fälle gesehen haben. Von diesen waren 17 Frauen und 4 Männer. Es ist also ein sehr starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts zu konstatieren, eine Tatsache, die mit den bisherigen Statistiken (Finger und Oppenheim, Rusch) in Widerspruch steht. Irgendeine Erklärung hierfür ist natürlich vorläufig unmöglich.

II. Subcutane harte Knoten am Ellenbogen.

In der eingangs erwähnten Mitteilung habe ich zum Schluß 2 Fälle von Acroderm. chron. atroph. beschrieben, die beide unmittelbar am Olecranon kleine, harte, subcutane, mit dem Knochen anscheinend ziemlich fest verbundene Knoten aufwiesen. Ich ließ es dahingestellt, ob und in welcher Beziehung diese Knoten zur Acroderm. chron. atroph. stehen. Wir haben neuerdings in 2 Fällen wiederum den gleichen Befund erheben können, und dieses Mal ist es möglich gewesen, Teile der Knoten zu excidieren. Ich möchte das, was sich hierbei ergeben hat, kurz berichten.



Eingehende Krankengeschichten erübrigen sich wohl; ich gebe sie in Stichworten:

Fall 1. 52jährige Frau B. H. Kombination von Acroderm. chron. atroph. aller Extremitäten mit Anetodermia maculosa. An beiden Unterschenkeln ausgesprochen sklerodermatische Veränderungen, rechts gegen die atrophische Haut sehr scharf, genau wie bei Sclerodermie en plaques, abgesetzt. An beiden Unterschenkeln mehrere Ulcera. Arme weniger befallen, z. T. noch im entzündlich-infiltrativen Stadium. Auf dem rechten Handrücken fünfmarkstückgroßer Herd von Tbc. verrucosa cutis. Unterhalb des linken Ellenbogens unmittelbar neben dem Olecranon fühlt man einen subcutanen, harten, auf dem Knochen kaum verschieblichen, mandelgroßen Knoten.

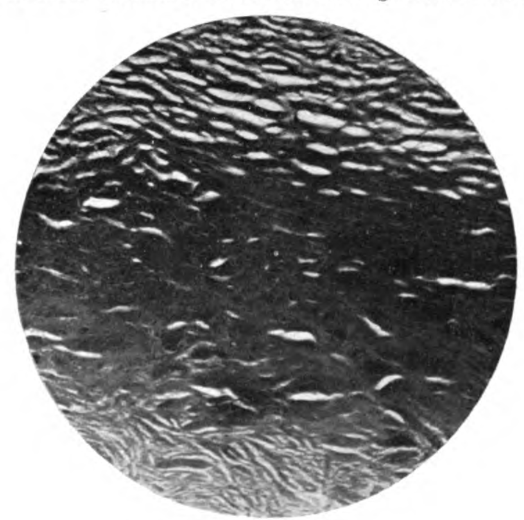


Abb. 1.

Bei der Operation findet sich, im subcutanen Fett gelegen, ein mandelförmiges, sehr hartes Gebilde, das mit dem Periost (?) anscheinend verwachsen ist und wie Knorpel aussieht. Es wird zur Hälfte mit der darüber befindlichen Haut exzidiert.

Histologischer Befund. Hornschicht zum Teil lamellös abgelöst. Epithel verdünnt. Epithel-Cutisgrenze gerade. Cutis ödematös, in einer ziemlich gleichmäßig breiten Schicht durchsetzt von einem dicht unter dem Epithel beginnenden Infiltrat, das aus Rundzellen mit stellenweise mehr oder weniger starkem Gehalt an Plasmazellen besteht. In den tieferen Schichten der im ganzen schmalen Cutis ist das Infiltrat schwächer und vornehmlich um die hoch gelegenen Schweißdrüsen angeordnet (im ganzen also das Bild einer Acrodermatitis im entzündlich-infiltrativen Stadium). Im subcutanen Fettgewebe liegt, allseitig von diesem umgeben, nur durch einzelne schmale bindegewebige Stränge mit der Cutis verbunden, ein Tumor. Sein Durchschnitt gleicht etwa einem Dreieck, dessen Basis senkrecht zur Hautoberfläche liegt, während die Schenkel, mehr oder weniger mit der Hautoberfläche parallel laufend, sich in sehr spitzem Winkel vereinigen. (Dieser Durchschnitt entspricht etwa dem einer halben Mandel; cf. Krankengeschichte.) Der Tumor besteht in den äußeren Teilen aus zumeist längs getroffenen, kernarmen Bindegewebsbündeln, deren Fasern vielfach auseinandergedrängt, und deren Zwischenräume von ziemlich reichlichem Infiltrat aus Rundzellen und zumeist wenigen Plasma-

zellen durchsetzt sind. Außerdem werden diese Lumina stellenweise ausgekleidet von langen schmalen endothelartigen Zellen, deren Kerne nur z. T. hell sind, z. T. schmal und chromatinreich. Gegen das Zentrum des Tumors treten diese collagenen Bündel zusammen zu einem Geflecht von etwa 3—4 mal so breiten Massen, die aber ebenfalls bündelartig angeordnet sind. An diesen sehr breiten bindegewebigen Gebilden ist die fibrilläre Struktur z. T. sehr deutlich sichtbar, andere Stellen von ihnen sehen wie gekörnelt aus, an anderen wiederum kann man kleinste tröpfchenförmige Gebilde erkennen. Auch diese breiten Massen sind durch Spalten getrennt, die kein Infiltrat enthalten, aber ebenfalls an den Rändern jene langen

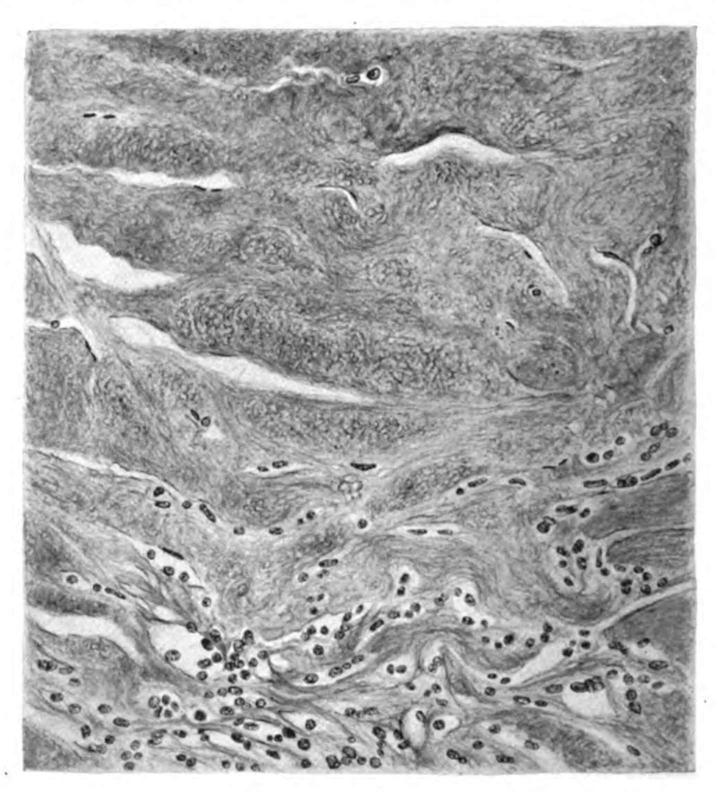


Abb. 2.

schmalen endothelartigen Zellen mit hellen oder dunklen Kernen aufweisen (s. Abb. 2). Im van Gieson-Präparat sind diese zentralen Teile des Tumors im Gegensatz zu dem leuchtenden Rot der bindegewebigen Randpartien schwächer und matter gefärbt; bei Mallory-Färbung sind sie dunkler blau als das collagene Gewebe der Randpartien und der Cutis, einzelne Stellen nehmen sogar einen etwas rötlichen Farbenton an; bei Färbung mit polychromem Methylenblau-Orange-Tannin-Orcein sind die breiteren Bündel gelbgrün, die schmäleren gelblichbraun; bei Färbung mit Safranin-Wasserblau-Tannin die breiten und ein Teil der schmäleren dunkelblau mit einem Stich ins Rötliche; bei Färbung mit Carbolfuchsin-Wasserblau-Tannin nimmt das ganze collagene Gewebe, auch das der Cutis, teils rote, teils blaue, teils ein Gemisch dieser Farben an; bei Färbung mit Wasserblau-Orcein zeigt alles etwa den gleichen blauen Ton. Bei Färbung mit Orcein-polychromem Methylenblau-Tannin sind die breiteren Bündel bräunlich-blau tingiert, die schmäleren gelblich-

braun, bei Weigert-Fibrinfärbung und Färbung mit Orcein-polychromem Methylenblau endlich ist ein deutlicher Unterschied zwischen den breiten zentralen Massen und den Randpartien nicht zu konstatieren. Die Amyloidfärbung fällt negativ aus. (Abb. 1 zeigt das Zentrum des Tumors bei schwacher Vergrößerung, Abb. 2 eine Stelle aus der Übergangszone von Zentrum und Randpartie. Zeiß D. D. Ok. 2.)

Im Fettgewebe unterhalb des Tumors recht starke Infiltrate um die Gefäße, hier mit z. T. sehr reichlichem Gehalt an Plasmazellen. Die elastischen Fasern fehlen in der breiteren Infiltrationszone unter dem Epithel vollständig, sind in der tieferen Cutisschicht z. T. normal, z. T. schollig, in dem Tumor von wechselnder Stärke und Färbbarkeit, ungleich verteilt, aber fast überall vorhanden.

Kalk ist nicht nachweisbar.

Fall 2. 72jähriger Mann A. W. Krankheitsbeginn vor 9 Jahren, angeblich zuerst am linken Bein nach Abnahme mehrerer wegen Knöchelbruchs angelegter Gipsverbände mit starker blaurötlicher Schwellung; jetzt zumeist ausgesprochene Hautatrophie aller Extremitäten, keine sklerodermatischen Veränderungen. Am linken Ellenbogen mehrere cutane, vorspringende, haselnußgroße, harte, leicht verschiebliche Knoten. Am rechten Ellenbogen, dessen Haut noch etwas infiltrativ-entzündlich, dicht unterhalb des Olecranon, bohnengroßer, auf anscheinend verdicktem Periost gelegener, harter Tumor, auf der Unterlage kaum verschieblich, nicht mit der Haut verwachsen. Es wurden exzidiert:

a) Cutaner Tumor vom linken Ellenbogen.

Histologischer Befund: Hornschicht fast überall verbreitert und aufgelockert, Epithel ungleich hoch, z. T. normal, z. T. verdünnt, Reteleisten mehr oder weniger ausgeprägt. Die Cutis bis tief hinein ins Fettgewebe ist von verflochtenen collagenen Bündeln durchsetzt, die wechselnde Dicke aufweisen und im allgemeinen kernarm sind. Ihre fibrilläre Struktur ist fast überall gut erhalten. An vielen Stellen sind die einzelnen Bündel auseinander gedrängt und mit Infiltrat durchsetzt. An den Stellen, wo innerhalb der collagenen Massen das reichlich Schweißdrüsen und Gefäße enthaltende Fettgewebe erhalten ist, liegen massige Infiltrate, die zum größten Teil aus Plasmazellen bestehen, so daß man stellenweise förmlich den Eindruck eines Plasmoms hat. Seitlich und oberhalb des im allgemeinen nicht scharf abgegrenzten, in der Mitte des Präparats ziemlich nahe ans Epithel reichenden bindegewebigen Knotens mehr oder weniger starkes Infiltrat um Gefäße und Drüsen, das aber nur vereinzelt Plasmazellen aufweist. Eine Erweiterung der Gefäße ist hier nirgends deutlich zu konstatieren. Die elastischen Fasern, deren subpapilläres Netz fast überall erhalten, wenn auch schlecht färbbar ist, sind in den tiefen Schichten in unregelmäßiger Stärke verteilt. In dem bindegewebigen Knoten sind sie ebenfalls vorhanden, wenn auch teils als plumpe, bröckelige Massen, teils als feinste schlecht färbbare Reiserchen. Kalk ist nicht nachzuweisen.

b) Teil des subcutanen Knotens am rechten Ellenbogen mit der darüber befindlichen Haut.

Diese Exeision gelang nicht sehr gut, da der Tumor tief lag und durch Fett von der Haut getrennt war. Eine große Hautwunde sollte nicht gesetzt werden. Es wurde daher nur ein kleines Stückchen Haut excidiert, in die Tiefe gegangen und ein ebenfalls kleines unregelmäßiges Stück von dem harten Tumor, ohne Freipräparieren desselben, herausgeschnitten. Das dann Eingebettete besteht daher aus zwei Teilen, die nur durch einen ganz dünnen Strang Fettgewebe zusammengehalten werden. Dieses ist daher nur auf einigen Schnitten zu sehen.

Histologischer Befund: Auf eine genaue Beschreibung des Hautstückes möchte ich verzichten, da dieses außer dem, was man im entzündlichen Stadium der



Acroderm. findet, nichts Besonderes zeigt. Ich möchte nur betonen, daß in diesem Stück in den Infiltraten nur ganz wenige Plasmazellen zu finden sind.

Das aus dem tiefen harten Tumor excidierte Stück zeigt ein Geflecht aus collagenen Bündeln, die z. T. weit auseinanderstehen (bei der Excision auseinandergezerrt ?). An mehreren Stellen ist das collagene Gewebe, das im allgemeinen wenig Kerne enthält, völlig kernlos und homogen und sieht sehr ähnlich wie die centralen Partien des im vorigen Falle beschriebenen Tumors aus. Das collagene Gewebe selbst wird nur an wenigen Stellen von Infiltrat durchsetzt, dagegen weisen die in ihm befindlichen Gefäße, namentlich aber ein Nerv, einen starken Infiltratmantel auf, der aus Rund- und teilweise außerordentlich reichlichen Plasmazellen besteht. Um den Nerven findet sich eine geradezu einem Plasmom gleichende Anhäufung. Einige kleine, in dem Tumor sich befindende Inseln von Fettgewebe sind ebenfalls von Infiltrat durchsetzt. Elastische Fasern sind, außer in den stärksten Infiltraten, vorhanden, stellenweise von normalem Aussehen, stellenweise sehr spärlich und schlecht färbbar, stellenweise verklumpt und zerbröckelt.

Nach diesen beiden Fällen kann man es nunmehr wohl als sicher betrachten, daß die in meiner vorigen Mitteilung beschriebenen subcutanen Knoten am Ellenbogen bis zu einem gewissen Grade zum Krankheitsbild der Acrodermatitis gehören. Ihre Lage ist in allen 4 beobachteten Fällen völlig die gleiche. Sie sind etwa 1 Finger breit unterhalb des Olecranon gelegen, auf dem Knochen nur wenig verschieblich und mit der Haut nicht verwachsen. Die Form ist anscheinend verschieden. kuglig bis mandelförmig, die Konsistenz stets sehr hart, ihr makroskopisches Aussehen knorpelähnlich.

Die histologische Untersuchung ergibt, daß es sich um bindegewebige Tumoren handelt, bei denen die zentralen Partien eine nicht wohl anders als degenerativ aufzufassende Umwandlung erlitten haben. Namentlich der 1. Fall, bei dem die Excision besser glückte als bei dem 2., zeigt dies deutlich. Welcher Art diese Umwandlung ist, die einen sehr eigenartigen Eindruck macht und auch verschiedenen von mir konsultierten Pathologen in dieser Form fremd war, möchte ich dahingestellt sein lassen. Die Färbungen ergaben kein Resultat, das sichere Schlüsse zuläßt, speziell weder Amyloid noch Schleim, eher eine Art „trübe Schwellung".

Die bei dem 2. Fall bestehenden cutanen fibrösen Knoten am l. Ellenbogen sind öfter beobachtet und beschrieben worden (Herxheimer, Nobl und Andere). Der klinische und histologische Befund stimmt mit dem Nobls im großen und ganzen überein, bis auf die Tatsache, daß in meinem Falle auch in den Knoten elastische Fasern vorhanden sind, die bei Nobl fehlen. Besonders auffallend ist aber in diesem Fall die außerordentlich große Menge der Plasmazellen, sowohl in dem subcutanen Tumor des rechten, wie in den tieferen Teilen des cutanen Knotens des linken Ellenbogens, die fast den Eindruck eines Plasmoms erwecken. Aus dieser Tatsache auf eine entzündliche Genese all dieser Knotenarten bei der Acrodermatitis zu schließen, liegt unzweifelhaft sehr nahe.



III. Acrodermatitis chron. atroph. mit Aussaat von Xanthomen und Fibroxanthosarkomen ohne Cholesterinämie.

Ein weiterer Fall, den ich hier mitteilen möchte, ist in mehrfacher Hinsicht interessant und, soweit ich sehe, in dieser Kombination bisher nicht bekannt.

Krankengeschichte:

Frau H. P., 57 Jahre. Aufnahme am 13. III. 1921. Anamnestisch ist von der Pat. nicht viel zu erfahren. Im Jahre 1917 und 1918 suchte sie wegen eines universellen Pruritus Herrn Primärarzt Dr. Vogel in Breslau auf, der damals bereits eine Akrodermatitis an Armen und Beinen diagnostizierte. Seit etwa 2 Jahren haben sich an beiden Ellenbogen harte Knoten entwickelt, die Haut der Unterschenkel wurde hart und glänzend und juckte heftig. Vor etwa 1 Jahr erfolgt eine Aussaat von kleinen „gelben Flecken", die angeblich heftig juckten und z. T. wieder verschwanden.

Status: Haut beider unterer Extremitäten vorn bis über die Hälfte beider Oberschenkel verändert, stellenweise mehr rot, stellenweise mehr bläulich verfärbt. Haut beider Fußrücken welk, dünn, leicht in Falten abhebbar, über beiden Knöcheln des rechten Fußes bretthart, wächsern, von mehr gelblichem Ton, sklerodermatisch. Knöchelkonturen verstrichen, am linken Fuß nicht so ausgeprägt wie rechts. Mehrere kleine Ulcera an den Knöcheln, mit Schorfen bedeckt. Sklerodermatischer Prozeß geht beiderseits etwa in der Mitte der Unterschenkel ziemlich scharf in atrophische, zigarrettenpapierartige Haut über; oberes Drittel der Oberschenkel vorn normal, Grenze gegen atrophische Haut ganz scharf. An der Innenseite des linken Oberschenkels etwa kirschgroßer harter, tief-subkutaner Knoten (Phlebolith?). Hinten reicht die Atrophie bis zur oberen Grenze der Glutaealgegend.

Haut beider Unterarme ebenfalls atrophisch, von bläulichlividem Farbenton. An einzelnen Stellen des Handrückens, am rechten und linken Ellenbogen, sowie von dort im Ulnarstreifen nach abwärts, Haut entzündlich infiltrativ. Unterhalb beider Ellenbogen, innerhalb des entzündlich infiltrativen Gebietes, gelblichweiße, sehr derbe, mit der Haut gut verschiebliche Knoten von Erbsen- bis Kleinpflaumengröße.

An den normalen Hautpartien der Unterschenkel vorn, an den Hinterflächen der Oberschenkel, am Anus, besonders reichlich an den Glutaeen zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße gelblichbräunliche cutane Herdchen, z. T. im Hautniveau, z. T. ein wenig prominent. Haut des Rumpfes normal bis auf vereinzelte, hier ausgesprochen xanthomfarbige, bis erbsengroße Knötchen. Eine Anzahl kleiner Närbchen ist an den Stellen entstanden, an denen die Knötchen verschwunden sind.

Wassermann negativ. Tuberkulinreaktionen negativ. Cholesterinbestimmung im Blutserum[1]) 0,15%, später 0,167%, 0,15%, Urin stets frei von Zucker und Eiweiß. Keine alimentäre Glykosurie.

Es werden excidiert:

Ein kleines gelbes Knötchen vom Rumpf und einer der Tumoren am Ellenbogen.

[1]) Stets in liebenswürdigster Weise ausgeführt von Herrn Priv.-Doz. Dr. Felix Rosenthal nach der Methode von Authenrieth-Funk.



Ende Mai 1921: Befund etwa der gleiche wie beim Austritt aus der Klinik. Cholesterin 0,17%.

Juli 1921. Befund wenig verändert. Ulcera am Knöchel geschlossen. Knoten am Ellenbogen nicht größer. Subjektive Beschwerden (Jucken) erheblich besser. In der Zwischenzeit sind noch neue gelbe Knötchen aufgetreten. Cholesterinbestimmung im Blut: 0,09%.

Histologische Befunde.

I. Kleines Knötchen vom Rumpf.

Epithel schmal, Reteleisten ausgeglichen, Capillaren und oberflächliche Gefäße prall gefüllt. In einem unscharf begrenzten, nur durch eine schmale Zone vom Epithel getrennten Gebiet reichlich fibroblastische Elemente, deren Protoplasma vakuolisiert ist (Xanthomzellen). Zwischen diesen erweiterte Gefäße, vereinzelte Xanthomriesenzellen, Rund- und Plasmazellen. Bindegewebe in ihrem Bereich aufgelockert und zerfasert. Elastische Fasern in einzelnen Teilen subepithelial vermindert oder schwach färbbar, im Bereiche des Xanthoms klumpig oder fehlend. Pei Polarisation reichlich doppeltbrechende Substanzen (Cholesterin).

II. Tumor vom Ellenbogen.

Hornschicht an einzelnen Stellen abgeblättert. Epithel dünn, Reteleisten z. T. gut, z. T. schlecht erhalten. In Papillarkörper und Cutis, um die beiden gleich zu beschreibenden Tumoren herum sogar sehr tief herunterreichend, starke Infiltration besonders um Gefäße und Drüsen. Diese besteht aus Rundzellen mit stellenweise sehr starkem Gehalt an Plasmazellen. Der größte Teil des Präparats wird von einem scharf begrenzten Tumor eingenommen, der dicht unterhalb des Epithels beginnt. Bei schwacher Vergrößerung sieht man ein weitmaschiges Geflecht von quer und längs getroffenen Bindegewebsbündeln, zum Teil zwiebelschalenartig angeordnet. Die Räume zwischen dem Bindegewebe sind mit Zellmassen und sehr zahlreichen Riesenzellen ausgefüllt. Bei starker Vergrößerung zeigt sich, daß diese Zellmassen zum größten Teil aus fibroblastischen Elementen bestehen, untermischt mit zahlreichen Zellen, deren Protoplasma wabig strukturiert ist (Xanthomzellen). Der Gehalt an Riesenzellen ist außerordentlich groß. Diese zeigen die verschiedensten Formen; besonders reichlich ist der Toutonsche Typus mit den kranzförmig gestellten Kernen, dem dunkleren Zentrum und dem vielgestaltigen Protoplasmaleib, der bei allen Riesenzellen wabig strukturiert ist, vertreten. Die bei schwächerer Vergrößerung als zwiebelschalenartig imponierenden Bindegewebsquerschnitte enthalten zum Teil in ihrer Mitte deutlich ein Gefäß, bei anderen ist im Zentrum nichts erkennbar, bei anderen wieder sind nur einige schmale Kerne in der Mitte zu sehen. Kalk weder bei Kossa-, noch bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Unterhalb des Tumors im Fettgewebe, das seitlich von ihm mit einigen Inseln höher hinaufreicht, Infiltration mit z. T. sehr starkem Gehalt an Plasmazellen, namentlich um die Gefäße und Drüsen. Seitlich von dem eben beschriebenen Tumor ein genau gleich strukturierter, etwa $^1/_{10}$ so großer, der aber an einzelnen Stellen nicht so scharf abgegrenzt erscheint. Elastische Fasern unterhalb des Epithels vermindert, in den Infiltraten fehlend, um Gefäße und Drüsen und in den tieferen Schichten teils erhalten, teils schollig und zerbröckelt, in den beiden Tumoren nur in den Wänden einiger Gefäße.

Im frischen Präparat bei Polarisation reichlicher Gehalt an doppeltbrechender Substanz (Cholesterin). Besonders bei Scharlachrotfärbung erkennt man, daß die Cholesterinmassen ganz außerordentlich reichlich sind. Nicht nur der größte Teil der Zellen ist von ihnen erfüllt, sie liegen auch in allen Gewebslücken und in den Wandungen der Gefäße, im allgemeinen streng auf den Tumor lokalisiert, doch an einzelnen Stellen, allerdings nur in einzelnen Tröpfchen und Nadeln, auch außerhalb desselben.



Bei dieser Kranken ist also festzustellen:

1. eine Acroderm. chron. atroph. mit sklerodermatischen Partien und Ulcerationen,

2. eine Aussaat von Xanthomen,

3. Fibroxanthosarkome an den Ellenbogen,

4. das Fehlen von Diabetes und Cholesterinämie.

Es würde zu weit führen, wollte ich jeden dieser Punkte unter Eingehen auf die Literatur besprechen. Sie sind alle in den letzten Jahren bearbeitet worden, und ich will mich daher begnügen, als ganz besonders bemerkenswert die Vereinigung dieser Zustandsbilder bei unserer Patientin und das Auffallende an ihnen zu betonen und im übrigen auf neuere Arbeiten über die einzelnen Symptome zu verweisen.

Bezüglich des Fehlens einer Cholesterinämie wäre unsere Patientin dem Fall anzureihen, den Siemens kürzlich (ds. Archiv Bd. 136) aus dieser Klinik veröffentlichte, und der ihm Anlaß zu einer eingehenden Bearbeitung der ganzen Xanthomfrage gab. Er ist in seiner Ausdehnung zwar mit diesem ganz außergewöhnlichen nicht zu vergleichen, hat aber ebenfalls gewisse Ähnlichkeiten mit dem Xanthoma diabeticorum (Jucken, Kleinheit der einzelnen Xanthome, spontanes Verschwinden), ohne daß Diabetes nachzuweisen war, und gehört zu den bis dahin kaum bekannten Fällen, in denen multiple Xanthome ohne Vermehrung des Cholesterins im Blut vorhanden sind. Denn der Wert von 0,167%, der während des Klinikaufenthaltes als höchster gefunden wurde, ist noch als obere Grenze des Normalen zu bezeichnen, zumal die Patientin sehr gut genährt war. Wir müssen also auch hier eine besondere Cholesterinophilie der Zellen annehmen. Allerdings ist es natürlich möglich — eine Reserve, die Siemens ebenfalls macht, — daß doch vielleicht zeitweise eine Cholesterinämie bestand, und daß wir stets gerade dann untersuchten, als diese nicht vorhanden war. Dagegen spricht, wie in Siemens' Fall, auch in diesem der geringere Cholesterinwert im Juli, trotzdem neue Xanthome aufgetreten waren.

Die Fibroxanthosarkome, wie wir sie bei unserer Patientin an den Ellenbogen fanden, sind an Sehnen und Gelenken zwar nicht häufige aber gut studierte (Hartert, Kammer und Andere) Tumoren. Spieß hat 1913 die bis dahin beobachteten Fälle zusammengestellt und 5 neue beschrieben, später hat Weil auf das Bestehen einer Cholesterinämie in solchen Fällen hingewiesen, ihre Tumornatur aber bestritten. Daß Weil in diesem Punkte recht hat, glaube ich — zumal im Hinblick auf den 5. Fall von Spieß, der schnell malign wurde — nicht, kann aber natürlich bei der Unmöglichkeit, den Begriff „Tumor" exakt zu definieren, meine Ansicht auch nicht beweisen.

Histologisch weicht unser Fall insofern von den bisherigen ab, als ein Zusammenhang mit der darunter liegenden Sehnenscheide oder



Fascie nicht konstatiert werden konnte. Auch sein auffallend psammomähnlicher Bau ist bemerkenswert, da dieser — soweit ich sehe — bisher erst in wenigen Fällen beobachtet wurde (Pilliet und Mauclair [zit. nach Spieß], ein Fall von Spieß).

Das Zusammenvorkommen dieser Tumoren mit generalisierten Xanthomen bzw. Xanthomen der Augenlider ist ebenfalls bekannt (Zusammenstellung bei Török, Fall von Jadassohn bei Spiess) aber wohl auch selten.

Vielleicht wäre diesem Fall, wenn man an das relativ häufige Zusammenvorkommen von Acrodermatitis und sklerodermatischen Veränderungen denkt, eine Beobachtung Pulays in gewisser Hinsicht an die Seite zu stellen, die dieser Autor kürzlich beschrieb. Hier handelte es sich um eine Aussaat von Xanthomen bei Sklerodermie. Der Cholesteringehalt des Blutes war auch in diesem Falle an der oberen Grenze der Norm.

IV. Röntgenbefunde bei Acrodermatitis chron. atroph.

Im Juli 1921 wurde in die Klinik die 49jährige Frau E. K. mit Akroderm. chron. atroph. beider Beine aufgenommen. Die Unterschenkel und Fußrücken waren zum Teil sklerodermatisch verändert. Auf dem linken Fußrücken bestand nahe am proximalen Ende der 4 äußeren Zehen ein fast kleinfingergroßes, in etwa 45° zur Längsachse gerichtetes Ulcus. Die Zehen selbst waren geschwollen, schwach blaurötlich verfärbt, und, da das Ulcus bereits 8 Jahre bestand und schon mehrere Male verheilt gewesen war, wohl durch den Narbenzug dorsalwärts flektiert und zusammengedrückt. Es wurde eine Röntgenaufnahme[1]) gemacht, die eine so hochgradige Atrophie sämtlicher Zehenknochen ergab, daß von Knochenstruktur kaum noch etwas zu erkennen war. An Gelenken und Mittelfußknochen war nichts Pathologisches zu finden.

Dieser unerwartete Befund veranlaßte mich, auch andere Fälle von Akroderm. chron. atroph. auf das Vorhandensein einer Atrophie der Knochen untersuchen zu lassen. Der nächste Fall war der Patient A. F. mit Akrodermatitis des linken Armes, von dem ich in meiner früheren Mitteilung berichtete (ds. Archiv Bd. 134). Das untere Viertel des Unterarms und die Hand befinden sich auch jetzt noch im entzündlich-infiltrativen Stadium. Die Röntgenphotographie ergab hier, daß die Knochen der linken Hand im Vergleich zu denen der rechten leicht atrophisch waren.

Bei dem im vorigen Abschnitte beschriebenen Fall von Akrodermatitis und Xanthomen wurden Röntgenaufnahmen beider Beine gemacht.

[1]) Sämtliche Röntgenbilder wurden in der orthopädischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik gemacht. Für ihre Deutung bin ich Herrn Prof. Weil zu großem Danke verpflichtet.



Hier konnte an den Unterschenkeln nichts Sicheres konstatiert werden, dagegen war der Knochen der rechten großen Zehe atrophisch.

Bei einer weiteren Patientin M. Fö. mit einer seit 20 Jahren bestehenden Akrodermatitis beider unteren Extremitäten, die außerdem seit etwa $^1/_2$ Jahre an einer fistulierenden Tuberkulose des linken und einem Hygrom des rechten Ellenbogens litt[1]), zeigte die Röntgenaufnahme eine Atrophie der Fußwurzel- und Mittelfußknochen.

Bei einer 55 jährigen Frau J. O. mit Akrodermatitis beider Beine (Beginn rechts vor $7^1/_2$ Jahren mit Eintritt der Menopause, links 2 Jahre später; jetzt beiderseits zum großen Teil im entzündlich-infiltrativen Stadium, zum kleinen Teil im atrophischen) wurde eine Atrophie beider Unterschenkelknochen sowie eine ausgesprochene Atrophie der Knochen des rechten Fußes festgestellt. Die des linken sind, trotzdem klinisch ein Unterschied in der Haut nicht wahrnehmbar ist, normal.

Endlich zeigte in einem Falle von Akrodermatitis des rechten Beines mit sklerodermatischen Veränderungen unterhalb des Knies das Röntgenbild eine im Bereiche des rechten Kniegelenkes besonders deutliche Knochenatrophie.

2 Fälle ergaben einen negativen Befund. Es sind dies die beiden im II. Abschnitt beschriebenen mit den Knoten am Ellenbogen.

Von 8 bisher röntgenologisch untersuchten Fällen zeigte sich demnach bei 6 eine mehr oder weniger starke Atrophie einzelner Knochen der akrodermatitischen Extremitäten. Bei Sklerodermie sind ja derartige Knochenatrophien bekannt, und es wäre uns nicht weiter wunderbar erschienen, wenn die Atrophien sich in den Knochen gezeigt hätten, die von sklerodermatisch veränderter Haut bedeckt waren. Dies ist aber nicht der Fall, eher das Gegenteil. Bei der zuerst angeführten Patientin E. K. war die Haut über den so sehr stark atrophischen Zehenknochen geschwollen, über den normalen Mittelfußknochen stark sklerodermatisch; auch bei dem 3. Fall waren die Knochen der sklerodermatisch veränderten Unterschenkel und Fußrücken normal, während die Phalangen einer großen Zehe, deren Haut nur dünn und livid war, Atrophie zeigten. Und bei den Patienten A. F., M. Fö. und J. O. war eine sklerodermatische Veränderung der Haut überhaupt nicht vorhanden. Bei A. F. befand sich der Prozeß noch im infiltrativen, bei M. Fö. schon im völlig atrophischen Stadium, bei J. O. war eine Mischung der beiden Stadien vorhanden.

Bei diesen Befunden an eine Inaktivitätsatrophie der Knochen zu denken, geht nicht an. Hiergegen spricht bei allen Patienten sowohl die Anamnese bzgl. des Gebrauchs der Extremitäten, wie vor allem die Tatsache der Atrophie nur einzelner Knochen.

[1]) Pat. wurde in der Schlesischen Dermatolog. Gesellschaft (Sitz. v. 29. VI. 1921) von Herrn Dr. Fritz Schäfer vorgestellt.



Ich habe Angaben über derartige Knochenatrophien bei Akroderm. chron. atroph. in der Literatur nicht finden können. Es dürfte sich daher wohl um ein bisher übersehenes Symptom handeln. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung wären notwendig. Jedenfalls sind auch diese Befunde ein Hinweis darauf, daß die Akrodermatitis nicht eine nur auf die Haut beschränkte Krankheit ist, sondern daß hierbei wohl noch andere, allgemeinere Störungen vorliegen müssen. Auf diesen Punkt möchte ich im folgenden Abschnitt noch kurz eingehen.

V. Innersekretorische Störungen bei der Acrodermatitis chron. atroph.

Seit Februar d. J. werden in unserer Klinik eine Reihe von Hauterkrankungen auf Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion untersucht. Die Abbauuntersuchungen führt Herr Priv. Doz. Dr. Hirsch-Jena nach der von ihm angegebenen interferometrischen Methode aus, wofür wir ihm größten Dank schulden. Über das Ergebnis aller dieser Untersuchungen wird Herr Dr. Heinrich Hoffmann in extenso berichten. Ich möchte hier nur die bisherigen Abbaubefunde bei der Akroderm. chron. atroph. anführen.

Die Resultate bei den 5 untersuchten Fällen waren nicht einheitlich. Bei 2 Patientinnen war der starke Abbau von Nebennieren- und Schilddrüsensubstrat auffallend. Diese zeigten auch bei der Prüfung der Blutungs- und Gerinnungszeit und beim Adrenalinversuch Zeichen einer Funktionsstörung der Thyreoidea und Schwäche des Adrenalsystems. Dagegen wurden bei einer andern Patientin am stärksten Ovarien, schwächer Hypophyse und Schilddrüse, Nebennieren gar nicht abgebaut. Eine weitere zeigte stärksten Abbau von Nebennieren und etwa gleich starken von Hypophyse, Ovarium und Schilddrüse. Endlich der einzige untersuchte Mann etwa gleich starken Abbau von Hoden, Hypophyse und Schilddrüse, geringeren von Thymus und schwachen von Nebennieren.

Aus diesen Befunden ist also zu schließen, daß bei der Akroderm. chron. atroph. eine Störung der Drüsen mit innerer Sekretion vorliegt. Falls diese für die Ätiologie der Erkrankung in Betracht kommt, kann doch die Frage, ob bestimmte Drüsen vorwiegend anzuschuldigen sind, oder ob sie als „pluriglandulär" aufzufassen ist, bei der relativen Unzulänglichkeit unserer heutigen Untersuchungsmethoden natürlich nicht entschieden werden.

Die Ansicht, daß innersekretorische Störungen das Auftreten unserer Erkrankung bedingen, haben gerade in letzter Zeit verschiedene Autoren (Pautrier und Eliascheff, Singer) vertreten. Während Pautrier und Eliascheff aus mehr allgemeinen und geographischen Überlegungen zu diesem Schlusse kommen, gibt Singer bestimmtere Hinweise. Bezüglich der Einzelheiten verweise ich auf seine in ds. Archiv Bd. 136



erschienene Arbeit. So sicher wie Singer möchte ich mich auf Grund seiner und unserer Befunde allerdings nicht ausdrücken, immerhin aber die Möglichkeit betonen, daß die Drüsen mit innerer Sekretion bei der Acroderm. chron. atroph. eine Rolle spielen. Schon die in einer Anzahl früherer und unserer Fälle auffallende Kombination mit sklerodermatischen Veränderungen spricht ja in diesem Sinne. Auch hier müssen weitere Untersuchungen und vor allem bessere Untersuchungsmethoden Klarheit schaffen.

Literatur.

Hartert, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **84.** — Hirsch und Löwe, Fermentforschung **3** — Max Jessner, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134** (Lit.). — Pautrier u. Eliascheff, Annal. d. Dermatol. et Syph. 1921. — Pulay, Dermatol. Wochenschr. 1921. — Siemens, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136.** — Singer, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136** — Spiess, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13** (Lit.). — Török, Annal. de Dermatol. et Syphilis 1893. — S. Weil, Berl. klin. Wochenschr. 1915.



(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau
Direktor: Geh.-Rat Prof. Jadassohn].)

Beiträge zur Paraffintechnik der Haut.

Von
Dr. **Walter Freudenthal.**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 7. Dezember 1921.)

In der Dermatologie ist man durch die sog. Biopsie in der Lage, den Krankheitsverlauf in allen Stadien im mikroskopischen Bilde verfolgen zu können. Die Dermatohistologie nimmt daher insofern eine Sonderstellung im Gebiete der pathologischen Anatomie ein, als sie mit der Klinik noch viel inniger verwachsen ist, als bei den andern medizinischen Disziplinen. Die Voraussetzung für ein gewissenhaftes histologisches Arbeiten ist eine gute Technik. Bei der Haut ist dies doppelt notwendig. Einmal stellt die Haut eines der am schwierigsten zu verarbeitenden Gewebe dar, ferner aber geben bei vielen Hautkrankheiten nur genügend dünne, lückenlose Serienschnitte eine befriedigende Vorstellung von dem bei dem komplizierten Bau der Haut und den oft sehr geringen Dimensionen der pathologischen Veränderung oft von Schnitt zu Schnitt wechselnden Bild. Im Laboratorium der hiesigen, wie wohl der meisten dermatologischen Kliniken wird seit Jahren vorzugsweise die Paraffintechnik angewandt. Es scheint aber von vergleichenden Untersuchungen über die beste Ausführung dieser Methodik — zum mindesten was das hierbei zu wählende Intermedium betrifft — nichts veröffentlicht worden zu sein. Schreibt doch kürzlich P. Mayer: „Daß Lee oder sonst jemand ernstlich vergleichende Proben auf diesem Gebiete angestellt hätte, erscheint mir fraglich, wenigstens sind sie meines Wissens nirgend veröffentlicht worden. Leider fehlen mir dazu die Mittel, sonst täte ich es, um der Sache auf den Grund zu gehen. Man müßte dabei Objekte wählen, die als besonders schwierig gelten ..."

In der Dermatohistologie hat wohl jeder, der den Wunsch gehabt hat, regelmäßig oder auch nur öfter einmal mit Schnittserien zu arbeiten, vielfache Versuche gemacht und manche Enttäuschungen erlebt. Systematische Untersuchungen darüber habe ich nicht gefunden. Deswegen



erscheint es mir berechtigt, über eine solche Untersuchungsreihe zu berichten, die ich angestellt habe und die nach vieler Mühe günstige Resultate ergeben hat.

Das Material zu den vorliegenden Untersuchungen stammt aus dem hiesigen Pathologischen Institut[1]) von 22 möglichst frischen Leichen. Entnommen wurde ein kleineres oder — später — größeres Läppchen der Bauchhaut, die besonders schwierig zu bearbeiten ist. Diese Läppchen wurden in kleine Würfel — bis zu 30 Stück — zerteilt; im ganzen wurden 230 solche Würfel von etwa 4 mm Seitenfläche eingebettet. Alle Stückchen wurden in 70% Alkohol eingelegt. Es ist das diejenige Methode, welche — neben Fixierung in absolutem Alkohol und Sublimat — in der hiesigen Klinik viel gebraucht wird, weil Formalin für manche feinere Untersuchungsmethoden nicht gut verwendbar ist und die Spiritusvorbehandlung die meisten Färbungsmethoden, die wir benutzen, nicht ausschließt und für gewisse Färbungen gefordert wird.

Die Stücke verblieben in 70proz. Alkohol 24 Stunden bis mehrere Tage, solange, bis die aus einem Hautlappen gewonnenen Würfel aufgebraucht waren. Ein Unterschied zwischen früher und später verarbeitetem Material war nicht zu bemerken.

In 96proz. Alkohol kamen die Stückchen dann auf 4—12 Stunden. Auch wenn sie 48 Stunden darin belassen wurden, ergab sich bei gleicher nachfolgender Behandlung kein Unterschied.

Der absolute Alkohol, in den die Stückchen hernach gebracht wurden, wurde durch ausgeglühtes Kupfersulfat in mit Gummistopfen versehener Flasche peinlichst wasserfrei gehalten. In kleinen, $^3/_4$ gefüllten 10 ccm Fläschchen lagen die Objekte auf einer Schicht Glaswolle in etwa der 100fachen Menge Alkohol, der überdies einmal gewechselt wurde.

Die Angaben der Literatur über den Aufenthalt im absoluten Alkohol sind außerordentlich verschieden. In ihrer „Dermatohistologischen Technik" empfehlen Joseph und Loewenbach bei möglichst kleinen Gewebsstücken 48 Stunden; nach Romeis ist es wichtig, daß die Hautstückchen nicht lange im Alkohol bleiben, und Retterer läßt Haut nur $^1/_2$ Stunde im Alkohol abs., bevor er sie in Xylol bringt. Man könnte demnach annehmen, die Zeitdauer in absolutem Alkohol sei nebensächlich, und doch ergaben gerade die vorliegenden Untersuchungen, die ich auf die Suche nach dem geeignetsten Intermedium begonnen hatte, daß selbst dieses an Bedeutung gegenüber dem Verbleib im abs. Alkohol zurücktritt. Hier bereits entscheidet sich meistens die spätere Schneidefähigkeit des Stückes. Indem ich von 24 Stunden

[1]) Herrn Professor Henke sage ich meinen verbindlichsten Dank für die Erlaubnis, die Stücke entnehmen zu dürfen.

allmählich herunterging, gelangte ich schließlich zu einer „besten Zeit," bei der es gelang, selbst sehnenartig zähe Haut in lückenlose nicht deformierte Serienschnitte zu zerlegen. Man brauchte diese Zeit aber nur um ein weniges zu verkürzen und man erhielt von den offenbar noch nicht ganz wasserfreien Stücken beim Schneiden ein krümelig-schmieriges Gemenge, das allen Bemühungen und Kunstgriffen (Bepinseln mit Collodium, Paraffin usw.) trotzte. Ein Überschreiten der „besten Zeit" war weniger schlimm. Bei doppelter und selbst dreifacher Zeit wurde die Haut zwar härter und spröder, aber mit dem mehr längsgestellten Messer erzielte man schließlich Schnitte, die für die Praxis noch ganz gut zu gebrauchen waren.

Eine bestimmte Zeit für die Erzielung der besten Schneidefähigkeit läßt sich nicht angeben. Selbst bei meinem möglichst gleichgeartetem Material ergaben sich erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Hautläppchen der verschiedenen Leichen. Im Allgemeinen war die beste Zeitdauer für den Aufenthalt im abs. Alkohol 6—8 Stunden, bei manchen genügten 4, bei anderen waren bis 14 Stunden notwendig. Für die einzelnen Würfel desselben Läppchens bestand kein Unterschied. Wenn ich aber — in der Annahme, das Gewebe dieses Läppchens vertrüge allemal ohne Schaden den Aufenthalt von beispielsweise 8 Stunden — einen Würfel in 3, etwa millimeterdünne Scheibchen zerteilte und diese ebenfalls 8 Stunden im abs. Alkohol beließ, so ergab sich beim Schneiden, daß diese bereits hart und spröde geworden waren. So lange noch die letzten Wasserspuren durch das Gewebe hindurchdiffundieren, wirkt offenbar der abs. Alkohol nicht so schädlich ein, als von dem Zeitpunkt an, da das Gewebe wasserfrei geworden ist.

Das geeignetste Intermedium für die Haut zu finden schien mir, wie erwähnt, bei Beginn der vorliegenden Arbeit das Haupterfordernis. Apathy hat folgenden, soweit ich sehe, unwidersprochen gebliebenen Leitsatz hierfür aufgestellt: „Ein Antemedium (= Intermedium) für Paraffin ist um so besser, je mehr Paraffin es, auch kalt, löst, je niedriger sein Siedepunkt und je größer der Unterschied seines spez. Gewichts und desjenigen des Paraffins ist".

Diesen Forderungen kommt unstreitig Heidenhains Schwefelkohlenstoff am nächsten, den Apathy wenige Zeilen vor dem eben genannten Satze als „zu gefährlich" abgelehnt hat. In der Tat scheint es die Feuergefährlichkeit und daneben der schlechte Geruch zu sein, der der allgemeineren Einführung dieses Intermediums entgegensteht. Dort, wo er verwandt worden ist, scheint man gute Erfahrungen mit ihm gemacht zu haben, wenigstens ist mir kein einziges abfälliges Urteil aus der Literatur bekannt geworden. Von den gebräuchlicheren übrigen Intermedien hat fast jedes einen namhaften Befürworter, Apathy



kommt zu dem Ergebnis, daß „alles in allem Chloroform das beste Intermedium ist". P. Mayer benutzt hauptsächlich das Benzol. Lee hat 1885 das Cedernöl empfohlen und rühmt es auch heute noch als das beste Intermedium. W. I. Schmidt bemerkt in seiner letzten Arbeit über die Reptilienhaut, „man vermeide Xylol, bediene sich vielmehr des Cedernöls oder Chloroforms". Nun verwendet die Breslauer Dermatologische Klinik meistens und mit befriedigendem Erfolge das Xylol, das auch sonst in der Dermatologie das am häufigsten benutzte Intermedium zu sein scheint. Es war daher gegeben, zunächst dieses anzuwenden. Zum Vergleich zog ich das Zedernöl heran, das sich weniger leicht verändert als das Chloroform und wie dieses sich mit etwa 4% Wasser mischt. Verwandt wurde Xylol von Merck und das nicht eingedickte Ol. ligni cedri rectif. von Schimmel & Co., und zwar 8 ccm eines jeden Intermediums, das noch einmal gewechselt wurde.

In das Cedernöl gelangten die wasserfreien Stücke aus dem abs. Alkohol, verblieben darin bis sie durchsichtig geworden waren — etwa 2—3 Stunden — und wurden dann in Paraffin überführt. Die Schneidefähigkeit war gut. Das Resultat änderte sich nicht, wenn die Stücke länger, bis zu 24 Stunden, im Cedernöl blieben. Bei mehrtägigem Verweilen wurden die Stücke härter und spröder. Brachte man die Stückchen aus dem 96 proz. Alkohol unmittelbar in das Cedernöl, so hellten sie sich viel langsamer auf, wurden auch bei 24stündigem Verbleiben, wie es schien, nicht ganz so durchsichtig wie wasserfreie, und ließen sich schließlich sehr schlecht, mitunter gar nicht schneiden.

Für das Xylol liegen in der Literatur bezüglich der Zeit sehr verschiedene Angaben vor. Retterer läßt Haut nur je 20 Minuten in Xylol und in einem Gemisch von Xylol und weichem Paraffin. Nach Joseph und Loewenbach kommen die Stückchen auf 24 Stunden bei 37° in eine Gemisch von Xylol und Paraffin zu gleichen Teilen. Auch hier könnte man, wie beim Alkohol, daraus schließen, daß die Aufenthaltsdauer im Xylol unwesentlich ist, aber es trifft hier ebenso wenig zu, wie dort. Die besten Resultate wurden dann erzielt, wenn das Material nur solange im Xylol blieb, bis es durchsichtig geworden war ($1—1^1/_2—2$ Stunden). Die rasche Durchdringung mit Xylol bildete übrigens ein Kriterium für die richtige Vorbehandlung im abs. Alkohol. War ein Stück zu kurz oder zu lange in letzterem gelassen worden, so beanspruchte es eine längere Zeit für die Durchdringung mit Xylol als ein anderes desselben Hautlappens, das die richtige Zeit im Alkohol geblieben war.

Aus dem Xylol kamen die Stücke in ein Gemisch von Xylol und Paraffin zu gleichen Teilen auf 3—6 Stunden bei 37° im Brutschrank. Ließ man das Xylolparaffin fort, so wurden die Schnitte weniger gleichmäßig. Beim Vergleich zwischen mit Xylol und mit Cedernöl behandelten Präparaten gaben anfangs die letzteren bessere Ergebnisse,



zumal da das Paraffin durch Spuren darin zurückgebliebenen Öls mit einem gelblich-glänzendem Farbton eine zum Schneiden vorzügliche Konsistenz angenommen hatte. Sehr bald aber ergaben sich mit Xylol ebensogut erhaltene, dünne und lückenlose Serienschnitte. Die Ansicht, das Xylol stelle ein ungeeignetes Intermedium für die Haut dar, ist also nicht zutreffend und schlechte Resultate mit diesem Intermedium sind nicht auf dieses an sich, sondern auf zu kurzen oder zu langen Aufenthalt im Alkohol oder Xylol zurückzuführen. Für das Cedernöl bleibt der Vorzug bestehen, daß man weniger an die Zeit gebunden ist, da man das Stück nach dem Durchsichtigwerden ohne Schaden noch einige Stunden im Öl lassen kann. Der Versuch, mit Hilfe des Cedernöls den absoluten Alkohol auszuschalten war, wie erwähnt, mißlungen.

Die erzielte Schnittdicke betrug $8-10\,\mu$. Anderes Hautmaterial, auch Kopfhaut, ließ sich leichter und zu dünneren Serienschnitten verarbeiten als die Bauchhaut. Aber auch die erwähnte Schnittdicke genügt für die meisten Untersuchungen an Hautserien von pathologischen Objekten vollständig.

Das Paraffin wurde ausschließlich in einer Mischung von 5 Teilen Paraffin von 56° und 1 Teil Paraffin von 46° Schmelzpunkt verwandt; das vielfach benutzte weiche Paraffingemisch ließ ich fort, da mich Apathys Einwand, weiches Paraffin könne nicht wieder durch härteres verdrängt werden, überzeugte. Die Zeitangaben der Literatur sind auch für das Paraffin sehr verschieden. Während Brinkmann den Uterus, der als besonders schwer schneidbar gilt, 3—5 Tage lang in geschmolzenem Paraffin läßt und Joseph und Loewenbach immerhin noch einen 12stündigen Aufenthalt für die Haut empfehlen, soll nach Ansicht vieler anderer Autoren Haut möglichst kurz im geschmolzenen Paraffin verweilen, da sie darin hart und spröde wird. Die äußerste Grenze erreicht darin wohl Retterer, der Haut 15 Minuten im Vakuum bei 40° in Paraffin von 36°, und 10 Minuten in Paraffin von 54° Schmelzpunkt läßt.

Bei meinen Versuchen blieben die Stücke in 3 Blockschälchen je 2 Stunden bei 58° im Paraffinschrank. Versuchsweise ließ ich die Stückchen im letzten Schälchen weitere 24 und 36 Stunden. Die Schneidefähigkeit wurde dadurch nicht im mindesten beeinträchtigt. Voraussetzung war allerdings, daß die Objekte frei von Wasser und Alkohol waren, denn sonst verschlechterte sich ihre Schneidefähigkeit bei längerem Verweilen im Paraffin, bis sie schließlich steinhart wurden.

Für den Messerwinkel des Mikrotommessers lauten die Angaben im allgemeinen dahin, daß bei Celloidinschnitten das Längsmesser, bei Paraffinschnitten das Quermesser anzuwenden ist. Bei meinen schwierigen Objekten kam der Messerstellung eine besondere Bedeutung zu.

Man erzielte die besten Schnitte, bei einem bestimmten Messerwinkel, der für jedes Stück verschieden war, und von dem man nur um wenige Grade abweichen durfte, ohne daß sich die Schnittfähigkeit verschlechterte. Je dichter und härter ein Präparat war, um so mehr mußte man von der Querstellung abweichen und die härtesten Stücke ließen sich erst in Längs-(Celloidin)stellung des Messers und dann oft überraschend gut und gleichmäßig schneiden.

Bei der Längsstellung kann man allerdings die Serien nicht mehr in Bänderform erhalten, sondern muß Schnitt für Schnitt einzeln vom Messer übertragen. Dieser mühsamen Arbeit kann man manchmal noch entgehen, wenn das Messer nur halblängs in einer Mittelstellung steht: Man schräge die Vorder- und Hinterkante des Blocks parallel zur Messerstellung ab und schmelze an diese beiden abgeschrägten (zuerst bzw. zuletzt vom Messer getroffenem) Kanten etwas weiches Paraffin an.

Als einen andern kleinen Kunstgriff, der bei einer drehbaren Objektklammer mühelos anzuwenden ist, empfehle ich noch, den Block vor dem Schneiden immer so zu richten, daß die Epidermis-Cutisgrenze parallel zum Messer steht. Man schneidet auf diese Weise zuerst ausschließlich durch Epidermis und dann wieder nur durch Cutis, und vermeidet so, daß das Messer gleichzeitig Material von verschiedener Härte trifft.

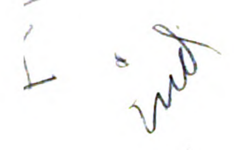
Die so gewonnenen gleichmäßigen dicken Schnitte gelangten in eine Porzellanschale mit lauwarmen Wasser, worin sie sich ausbreiteten, wurden dann mit Eiweißglycerin auf den Objektträger aufgezogen und in den Trockenschrank gebracht. Im allgemeinen war zu bemerken, daß das Schneiden und Aufkleben keine ernstlichen Schwierigkeiten machte, sobald das Stück richtig eingebettet war; dieser Prozedur ist daher das Hauptaugenmerk zuzuwenden.

Die hier angegebene Methode gilt natürlich im Prinzip nur für Hautstücke von der Größe von 4ccm, die zuerst in 70 proz. Alkohol gebracht sind und für die normale Bauchhaut. Wie sich die beste Einbettung bei anders vorbehandeltem Material (Sublimat- usw. Fixierung) verhalten würde, das bedarf ebenso eingehender Untersuchungen, die allerdings außerordentlich mühsam und zeitraubend sind. Aber auch bei gleichmäßig vorbehandeltem pathologischem Material bedingt die Art des Prozesses, das Alter der Haut und selbstverständlich auch die Körpergegend, der das Stück entnommen ist, wesentliche Unterschiede, die zu einer individualisierenden Behandlung in jedem Falle zwingen. Es ist aber doch gut, zum mindesten für jede Art der Vorbehandlung, gleichsam eine Normalmethode zu besitzen und als solche glaube ich für den 70 proz. Alkohol die oben angegebene warm empfehlen zu können.



Literatur.

[1]) Apathy, St. v., Neuere Beiträge zur Schneidetechnik. Zeitschr. wiss. Mikroskop. **29**, 450. 1913. — [2]) Brinkmann, A., Histologie, Histogenese und Bedeutung der mucosa uteri einiger viviparer Haie und Rochen. Mitt. Zool. Stat. Neapel **16**, 365. 1903. — [3]) Encyklopädie der ges. mikroskop. Technik, 2. Auflage 1910. — [4]) Heidenhain, M., Über eine Paraffineinbettung mit Schwefelkohlenstoff als Durchgangsmedium. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **18**, **166**. 1901. — [5]) Joseph, M. und G. Loewenbach, Dermato-histologische Technik, 2. Auflage. Berlin 1905. — [6]) Mayer, P., Zoomikrotechnik 1920. — [7]) Mayer, P., Über die flüchtigen Öle und ihren Ersatz. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **36**, 219. 1919. — [8]) Retterer, E., Technique du tissu conjonctif dense et du derme en particulier. Journ. Anat. Phys. Paris 1903, 39. Annee, S. 196. — [9]) Romeis, B., Taschenbuch d. mikroskop. Technik (Böhm u. Oppel). 8. Auflage 1919. — [10]) Schmidt, W. J., Über die Methoden zur mikroskop. Untersuchung der Farbzellen und Pigmente in der Haut der Wirbeltiere. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **35**, 1. 1919.



ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND, 3. HEFT

MIT 10 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 6. APRIL 1922)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 10 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten: für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften; für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

139. Band **Inhaltsverzeichnis.** 3. Heft.



(Aus der Dermatologischen Klinik Zürich. [Direktor: Prof. Dr. Br. Bloch].)

Die Chromatophoren in der Haut des Menschen. Ihr Wesen und die Herkunft ihres Pigmentes.

Ein Beitrag zur Phagocytose der Bindegewebszellen.

Von

Dr. G. Miescher,
Oberarzt der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Oktober 1921.)

Kurze geschichtliche Einleitung.

(Ausführlichere Darstellungen finden sich bei Halpern, Rosenstadt, Adachi, Meirowsky u. a.)

Während die Kenntnis vom melanotischen Pigment in der Epidermis, speziell in der Malpighischen Schleimhaut bis ins 17. Jahrhundert zurückreicht, ist die Lehre von den cutanen Pigmentzellen noch relativ jung. Eine erste Erwähnung findet sich bei Häusinger, der sie 1822 in der Negerhaut beschrieben hat. Auch die späteren Befunde von Virchow, Granhof, Rossbach u. a. beziehen sich auf die Haut des Negers. Beim Weißen wurden pigmentierte Cutiszellen erst 1871 durch Waldeyer in den Augenlidern brünetter Personen sowie bei Xanthelasma palpebrarum entdeckt. Merkwürdigerweise blieb eine Bestätigung dieser Befunde lange Zeit hindurch aus, so daß 1883 Unna noch feststellen konnte, daß Waldeyer allein solche Zellen gesehen habe. Spätere Befunde datieren von Riehl in den Haarpapillen, von Ehrmann im Warzenhof und in der Haut der Genitalien sowie in der Nackenhaut und in der Haut der Hüftgegend der Frauen, endlich von Kölliker in der Brustwarze, Warzenhof, Genitalien und Analgegend. Ein ausführlicheres Studium widmete dieser Zellart Breul und nach ihm Adachi.

Die im allgemeinen von den Autoren wenig beachteten Zellen gewannen erst dann eine Bedeutung, als, durch eine Arbeit von Kölliker angeregt, die Forschung nach dem Ursprung und dem Vorgang der Pigmentierung einsetzte. Kölliker hatte bei Protopterus annectens zwischen der Cutis und Epidermis verzweigte pigmentierte Zellen beobachtet, deren Körper in der Cutis sich befand, während die Ausläufer zwischen die Epidermiszellen sich hineinerstreckten. Kölliker deutete diese Zellen als cutane Gebilde und sprach die Vermutung aus, daß alle verzweigten Pigmentzellen in der Oberhaut aus der Cutis eingewanderte Zellen darstellen.

Diese Ansicht von Kölliker fand eine Stütze durch die Arbeiten von Riehl, Ehrmann u. a. Riehl studierte die Verhältnisse in den pigmentierten Haaren und fand in den bindegeweblichen Papillen, den Läufen der Gefäße folgend, verzweigte pigmentierte Wanderzellen, welche er durch vergleichendes Studium verschiedener Entwicklungsstadien bis an die Matrixzellen der Haarrinde vorrücken sah. Dort legen sich diese Zellen an die Basis derselben an und entsenden Aus-

läufer zwischen die Epithelzellen hinein, auf diese Weise eine Pigmentierung des gesamten Haarbulbus bewerkstelligend. Riehl schloß aus diesen Befunden in gleicher Weise wie Kölliker, daß die Pigmentierung des epithelialen Haaranteils durch Wanderung von Pigmentzellen aus der Cutis zustande komme.

Zu ähnlichen Schlüssen wie Riehl gelangte Ehrmann, welcher als erster in umfassender Weise das gesamte Gebiet der Pigmentanatomie und -physiologie bearbeitete. Ehrmann studierte zunächst die Verhältnisse bei niederen Wirbeltieren und konnte dort nachweisen, daß bei nicht pigmentierten Larven von Salamandern stets der erste Beginn der Pigmentbildung im Kopfanteil des Tieres in verzweigten Zellen des Mesoderms stattfindet. Ehrmann faßte diese Zellen als eine in hohem Grade spezifische Zellart auf, durch deren weitere Ausbreitung die Pigmentierung des gesamten Körpers zustande kommt. Was die Verhältnisse zwischen Cutis und Epidermis anbelangt, so suchte Ehrmann nachzuweisen, daß die Pigmentierung der Epidermis auf der Einwanderung von mesodermalen Pigmentzellen in die Epidermis beruht. Eine selbständige Pigmentbildung in den Epidermiszellen findet nicht statt; das Pigment wird ihnen vielmehr durch die Fortsätze der zwischen ihnen liegenden Pigmentzellen (Ehrmann nannte sie Melanoblasten) übermittelt (Einströmungstheorie). In Bezug auf die Pigmentierung der Haare kam Ehrmann zu ähnlichen Resultaten wie Riehl, d. h. auch er konnte eine Einwanderung von Pigmentzellen aus der cutanen Papille in die Haarmatrix beobachten.

Als einer der am schwerwiegendsten experimentellen Beweise für die Einwanderung der bindegeweblichen Pigmentzellen in die Epidermis wurden die Versuche Kargs betrachtet. Dieser Autor transplantierte die Haut von weißen Individuen auf Neger und umgekehrt von Negern auf Weiße und konnte feststellen, daß im ersten Falle das transplantierte Hautstück sich dunkel, im letzteren Falle hell färbte. Karg zog daraus den Schluß, daß das weiße Transplantat sich aus dem Bindegewebe der Negerhaut heraus pigmentiert habe, während umgekehrt das schwarze Transplantat wegen Erlöschens der cutanen Pigmentzufuhr aus der Haut des Weißen das Pigment verloren habe.

Die Anschauung von der Einwanderung der Pigmentzellen aus der Cutis in die Epidermis, welche auch von zahlreichen anderen Autoren vertreten wurde, stützte sich im besonderen noch auf die Vorstellung, welche sich diese Autoren von der Herkunft des Pigmentes machten. Schon Riehl hatte darauf hingewiesen, daß die cutanen Pigmenztellen sehr häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Gefäßen angetroffen wurden, und daraus den Schluß gezogen, daß das in ihnen auftretende Pigment ein Derivat des Blutfarbstoffes darstelle, bzw. ganz allgemein aus dem Blut stamme. Diese Ansicht wurde eine Zeitlang von den meisten Autoren geteilt und von Ehrmann auch in seiner großen Monographie vertreten. Für die hämoglobinogene Abstammung des Pigments sprachen eine Reihe von Beobachtungen z. T. experimenteller Art über die Umwandlung von Blutfarbstoff bei Austritt von Blut in Gewebe.

So hatte Langhans durch Einbringung von Blutgerinnsel unter die Haut eine Aufnahme der roten Blutkörperchen in contractile Zellen des umgebenden Gewebes nachgewiesen. Nach einiger Zeit, innert welcher der Blutfarbstoff eine Reihe von Veränderungen durchmachte, sah er gelbliche Körnchen auftreten, welche die Perlssche Eisenreaktion gaben. Ähnliche Befunde konnten Ehrmann, Quincke und M. B. Schmidt erheben. Schmidt stellte fest, daß nach längerer Lagerung von Blutfarbstoff die positive Eisenreaktion wieder verschwinden kann. Gerade diese Tatsache schien Schmidt die Annahme zu rechtfertigen, daß das Pigment umgewandelten Blutfarbstoff darstellt, wobei die Bildung desselben nicht in loco anzunehmen wäre, sondern in den Gefäßen oder an anderen Orten.



(Schmidt hat diese Ansicht später im Hinblick auf die neueren Ergebnisse der Fermentforschung wieder fallengelassen.)

Die ersten Befunde von Blutaustritt bei Hautpigmentierung wurden von Riehl, Perls, Notnagel u. a. bei Morbus Addisoni gemacht. Perls fand, daß das Pigment der Cutis Eisenreaktion gab, das des Rete malpighii nicht. Notnagel bestätigte dies später für das Rete malpighii, während andere Autoren (Rossbach) Perls Angaben für die Cutis widerlegten.

Einer der ersten, welcher der eben geschilderten Auffassung von der Wanderung des Pigmentes bzw. der Pigmentzellen aus der Cutis in die Epidermis entgegentrat, war Jarisch. Jarisch wies mit Recht darauf hin, daß zwischen den Pigmentzellen der Cutis und denjenigen der Epidermis nicht nur örtliche, sondern in erster Linie auch morphologische Unterschiede bestünden und daß eine Identifizierung beider Zellarten, die auf Kölliker zurückreicht, nicht angängig sei. Die verzweigten Zellen der Epidermis, schon 1819 von Sangiovanni entdeckt und Chromatophoren genannt, von Ehrmann später in Melanoblasten umgetauft, sind als eine ektodermale Zellart aufzufassen, welche selbständig, gleich wie die übrigen Epidermiszellen, Pigment bildet. Die von Ehrmann vertretene mesodermale Pigmenttheorie lehnt Jarisch ab.

Auch beim Studium der Haare kommt Jarisch zu dem entgegengesetzten Resultate wie Ehrmann; er findet, daß der größte Teil der Haare beim Menschen und bei vielen Tieren nur selten in der Papille Pigment besitzt. In den pigmentierten Schnurr- und Körperhaaren der Katze, den Schnurr- und Körperhaaren der Wildmaus und in den Schnurrhaaren der Hausmaus fand er die Haarpapillen in einer großen Zahl von Präparaten ausnahmslos pigmentfrei, so daß für die Annahme einer Pigmentwanderung aus der Papille in die Haarmatrix sich nicht die geringsten Anhaltspunkte erbringen ließen.

Neben Jarisch waren zahlreiche andere Autoren (Mertsching, Rabl, Schwalbe, Post u. a.) zu denselben Resultaten gelangt. Die Kargschen Versuche hatte Loeb wiederholt, mit einem vollständig entgegengesetzten Resultat. Nach der Ansicht Loebs lassen sich seine Bilder nur mit der Annahme einer autochthonen Pigmentbildung in der Epidermis vereinen. Die von Karg behauptete Einwanderung von Pigment aus der Cutis erklärt er als einen Irrtum, indem die Regeneration und Pigmentierung der Transplantate von den Rändern her durch Einwanderung von epithelialen Pigmentzellen zustande komme ohne aktive Beteiligung der Cutis.

Hatte man zuerst den mesodermalen Zellen allein die Fähigkeit der Pigmentbildung zugeschrieben, so kehrte sich nun die Auffassung bei manchen Autoren ins Gegenteil um. So vertraten Codis und dann vor allem Wieting und Hamdi die Ansicht, daß die cutane Pigmentierung sekundärer Natur sei und durch Abtransport von Pigment aus der Epidermis durch Leukocyten und bindegewebliche Wanderzellen zustande kommt. Wieting und Hamdi untersuchten eine große Zahl von Pigmentierungs- und Depigmentierungsprozessen beim Menschen und Tieren und kamen zum Schluß, daß die Pigmentierung der Cutis niemals der epidermalen vorausgehe, sondern stets nachfolge. Der Vorgang der Depigmentierung erfolgt in der Weise, daß das Pigment sich in den epidermalen Saftspalten anhäuft, von cutanen Wanderzellen aufgenommen und in die Tiefe abtransportiert wird.

Mit der Umstoßung der mesodermalen Pigmenttheorie geriet auch die Auffassung der hämoglobinogenen Abstammung des Pigmentes ins Wanken. Nicht nur machten, worauf schon Kaposi hingewiesen hatte, zahlreiche klinische Tatsachen einen solchen Zusammenhang unwahrscheinlich, auch das Resultat der chemischen Analysen (Berdez und Nencki, Sieber, Rosenbaum u. a.) und eine Reihe embryologischer Tatsachen, so das Auftreten von Pigment bei Batrachiern und



Tritonen vor dem Erscheinen des Blutes (Cornil und Ranvier) sprachen dagegen.

So entwickelte sich schon früh die Anschauung, daß das Pigment durch einen metabolischen Vorgang in der Zelle selbst gebildet wird. Von Anfang an wurde dabei dem Kern eine wichtige Rolle zugesprochen.

Jarisch beschrieb das Auftreten des ersten Pigmentes in der Conjunctiva des Ochsenauges in Form großer, tropfiger Gebilde, welche dem Kern anlagern und den Eindruck erwecken, als wären dieselben aus letzterem ausgespritzt worden. In den Epidermiszellen des Tritonschwanzes fanden sich unpigmentierte Granula, die sich mit Kernfarbstoffen färben ließen und alle Übergänge zu den echten Pigmentgranula zeigten. Jarisch glaubt darum, daß das Pigment oder dessen Bildungssubstanz dem Kern entstammt. Nach Jarisch haben noch mehrere Autoren, unter ihnen vor allem Mertsching, Roessle, Meirowsky und v. Szily, ähnliche Ansichten vertreten. Wir werden weiter unten darauf eingehen.

Die ganze Pigmentfrage erfuhr eine mächtige Anregung und wurde in ganz neue Bahnen gelenkt durch die wichtige Entdeckung sauerstoffübertragender Fermente (Oxydasen), durch deren Tätigkeit eine große Zahl von Melaninen im Tier- und Pflanzenreich aus farblosen Vorstufen gebildet werden. Das Melanin der Haut und der Haare beim Menschen und anderen Säugetieren hat mit solchen fermentativ entstandenen Melaninen eine große Ähnlichkeit. Fürth und seine Schüler konnten das besonders beim Vergleich mit dem künstlich aus Tyrosin durch Tyrosinase (dem oxydierenden Ferment im Tintenbeutel des Tintenfisches, durch welches der bekannte sepiabraune Farbstoff entsteht) gewonnenen Melanin feststellen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, an den Pigmentorten des Menschen eine Oxydase direkt nachzuweisen. Es gelang in der Tat einigen Autoren, experimentell mit Preßsäften aus pigmentierten Geweben eine angeblich spezifische Dunkelung leicht oxydabler melaninbildender Substanzen zu erzielen (Tyrosin: Durham. Adrenalin: Jäger usw.); allein nicht nur läßt sich die angewandte Methode des Fermentnachweises anfechten, die Resultate der einzelnen Autoren zeigen auch wenig Übereinstimmung.

Die Streitfrage erfuhr eine weitgehende Abklärung durch die fundamentale Entdeckung von Bloch. Bloch gelang es, die gesuchte Oxydase nachzuweisen. Behandelte er unfixierte Gefrierschnitte durch pigmentierte Haut mit einer Lösung von Dioxyphenylalanin (ein Brenzkatechinderivat, kurz Dopa genannt), so trat in den pigmentbildenden Zellen durch die melaninartige Oxydation des Dopa eine Schwärzung auf. Die Schwärzung war streng an das Vorhandensein von Pigment in den Zellen gebunden. In albinotischer Haut, in pigmentlosen Narben. bei Vitiligo war die Reaktion negativ.

Die Reaktion hat, wie das Bloch nachweisen konnte, Fermentcharakter. Die Oxydase ist derart spezifisch auf Dopa eingestellt (Tyrosin, Adrenalin, Tryptophan und zahlreiche andere leicht oxydable Substanzen geben die Reaktion nicht, daß dieser Körper der Muttersubstanz des natürlichen Pigmentes sehr nahestehen muß, möglicherweise sogar identisch mit ihr ist.

Nach den Untersuchungen von Bloch ist die Reaktion positiv in den pigmentbildenden Zellen der Epidermis und in der Matrix der Haarbulbi, sie ist aber ausnahmslos und einwandfrei negativ in den Pigmentzellen der Cutis. (Auf nähere Einzelheiten der Reaktion und auf eine Reihe gegen sie erhobener Einwände werde ich weiter unten eintreten).

Dadurch schien Bloch zunächst die Frage nach dem Wesen dieser Zellen entschieden. Da in ihnen die Oxydase nicht enthalten ist, so muß ihnen die Fähig-



keit, Pigment selbständig zu bilden, abgesprochen werden. Sie stellen vielmehr Pigmentrezeptoren dar, befähigt, das aus der Epidermis abströmende Pigment in sich aufzunehmen, wegzutransportieren und wohl auch schon in loco innerhalb des Zelleibs abzubauen. Dafür spricht auch der Parallelismus zwischen Epidermis und Cutispigment. Es ist auffallend, daß die Schwankungen in der Zahl der Chromatophoren stets in Zusammenhang stehen mit Pigmentalterationen (De- und Hyperpigmentierungen) in der Epidermis und „daß die mesodermalen Pigmentzellen ganz besonders dann vermehrt sind, wenn in der Epidermis Unruhe in den normalen Pigmentierungsprozeß kommt".

In letzter Zeit hat Meirowsky die Auffassung Blochs bestritten und ist nochmals für eine autochthone Pigmentbildung in der Cutis eingetreten. Zu dieser Annahme glaubt er sich in erster Linie durch Experimente berechtigt, welche er mit seinen Schülern (Hellmich, Meyer) zum Studium von Pigmentierungs- und Depigmentierungsvorgängen an sonnenbelichteter Kaninchenhaut vorgenommen hat. Diese Autoren konnten in Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit von Grund feststellen, daß trotz intensiver Pigmentbildung in der Epidermis keine Pigmentvermehrung in der Cutis nachzuweisen sei. Meyer, der speziell den Vorgang der Depigmentierung studiert hat, fand zwar ein Auftreten von Pigment in den Gewebslücken des Bindegewebes und selbst in den regionären Lymphdrüsen, nicht aber eine Vermehrung pigmentbeladener Cutiszellen.

Während in der Pigmentliteratur im allgemeinen nur von bindegeweblichem und epithelialem Pigment die Rede ist, so muß es als ein besonderes Verdienst von Adachi gewertet werden, daß dieser Autor als erster darauf hingewiesen hat, daß in der Cutis von Säugetieren zweierlei morphologisch streng verschiedene Arten von Pigmentzellen angetroffen werden können. Beim systematischen Studium der Affenhaut konnte er nämlich feststellen, daß in zwei verschiedenen Höhen der Cutis Pigmentzellen auftreten: 1. im Papillarkörper, d. h. in unmittelbarer Nachbarschaft der Epidermis und 2. in den mittleren Lagen des reticulären Bindegewebes. Erstere Zellen sind klein, unscheinbar, spindelig oder sternförmig und entsprechen den Pigmentzellen beim Menschen, letztere dagegen langgezogen, bandförmig, zuweilen schön verästelt und haben eine Ähnlichkeit mit den in der Chorioidea der Augen beschriebenen Pigmentelementen. Die örtliche Ausbreitung dieser beiden Gruppen von bindegeweblichen Pigmentzellen war eine völlig unabhängige. Die kleinen, unterhalb der Epidermis gelegenen Pigmentzellen entsprechen wie beim Menschen nach Zahl und Verteilung den Grenzen und der Intensität der epithelialen Pigmentierung. Die großen, bandförmigen Zellen dagegen zeigen eine weitgehende Unabhängigkeit, und zwar in dem Maße, daß sie sehr häufig an Stellen angetroffen werden, wo zeitlebens nie eine einzige pigmentierte Zelle im darüberliegenden Epithel zu finden ist (in der Haut des Unterarms von Cercopithecus mona). Gerade dieser Umstand bildet auch heute noch für die Vertreter einer autochthonen Pigmentierung in der Cutis (Meirowsky, Meyer) eine Hauptstütze für ihre Auffassung, wobei ihnen allerdings die Abgrenzung dieser Zellen durch Adachi von den gewöhnlichen im Papillarkörper vorkommenden entgangen zu sein scheint.

Von besonderem Interesse war die Beobachtung Adachis darum, weil dieser Autor in den rätselhaften Pigmentzellen der menschlichen Mongolenflecke ein morphologisches Analogon zu den tiefen cutanen Pigmentzellen der Affen entdeckte. Diese Feststellung ist für die Auffassung der Pigmentverhältnisse in der Cutis von fundamentaler Bedeutung, wie wir weiter unten noch sehen werden, indem der von Adachi beschriebene Zelltypus eine von den übrigen pigmentierten Bindegewebszellen vollständig verschiedene funktionelle Einheit darstellt. Merkwürdigerweise wurden die Befunde Adachis in der Folge vollständig übersehen. Aber erst



durch den Nachweis der Dopaoxydase in diesen Zellen durch Bahrawy, einem Schüler Blochs, wird ihr wahrer Wert in das richtige Licht gerückt. Wir werden darauf zurückkommen.

Wenn man den Weg, welchen die Pigmentforschung gegangen ist, zurückschaut, dann kann man sich des Gefühles nicht erwehren, daß das Bestreben nach Verallgemeinerung der gewonnenen Resultate einer raschen Entwicklung je und je hemmend im Wege gestanden ist. Die Schlüsse, welche die Autoren aus ihren Beobachtungen gezogen haben, beziehen sich häufig nicht auf ein gleichwertiges Material. Es war entschieden ein Nachteil, daß gerade die wichtigsten Pigmentarbeiten, so diejenige von Ehrmann, die verwickelten und auch heute nicht geklärten Pigmentverhältnisse bei niederen Wirbeltieren zur Grundlage hatten, und daß die dabei gewonnenen Resultate in aprioristischer Weise auf die höheren Wirbeltiere, insbesondere den Menschen übertragen wurden. So kam es dazu, daß die cutanen Pigmentzellen der Amphibien ohne weiteres gleichgesetzt wurden den gewöhnlichen cutanen Pigmentzellen des Menschen, ein Vorgang, der beim Nebeneinanderstellen der beiden Gebilde zum mindesten als gewagt bezeichnet werden muß und heute schon im Hinblick auf die Verhältnisse im Auge (die Pigmentzellen der Chorioidea geben positive Dopareaktion) und auf die Mongolenzellen nicht mehr ohne gute Begründung möglich ist.

Der Entwicklung der Pigmentforschung war lange Zeit auch durch den Umstand enge Grenzen gezogen worden, daß sich die Anschauungen vollständig im Rahmen morphologischer Betrachtungsweise bewegten. Während der Chemiker auch heute, trotz einer außerordentlich großen Arbeitsleistung, immer noch nicht imstande ist, die Natur des Pigmentes chemisch genau zu definieren, und noch nicht einmal so weit ist, daß er ganz verschiedene Gruppen von Pigmenten, wie Abnützungspigmente und Hautpigmente zu unterscheiden vermag, (ich erinnere an die neuesten Arbeiten von Salkowsky und seinen Schülern), identifizieren die Morphologen ohne die geringste Hemmung Pigmente auf Grund morphologischer Kriterien, denen nur eine kleine Zahl äußerst dürftiger chemischer Belege an die Seite gestellt werden kann.

Wenn wir einen Vorteil aus der kritischen Betrachtung der Pigmentforschung ziehen wollen, so ist es der, daß noch vielmehr nach dem Prinzip vorgegangen werden muß, jede einzelne Erscheinung für sich gesondert zu betrachten, und erst nach gründlicher Klarstellung der Vorgänge den Weg der Identifikation zu betreten. Es ist ganz zweifellos, daß eine Verquickung der Pigmentverhältnisse bei niederen und höheren Tieren unsere Kenntnisse eher verwirrt als klärt, solange uns nicht eine wissenschaftlich einwandfreie Vergleichsbasis zur Verfügung steht. Eine solche kann nur durch die biochemische Erschließung der Pigmentvorgänge gegeben werden, wie wir dafür in der Dopareaktion ein schönes Beispiel vor Augen haben. Die reine Morphologie ist für sich allein ungenügend und reich an Irrtümern. Ich erinnere an die Worte Albrechts in seiner Cellularpathologie (1907): „Physikalische und chemische Betrachtungsweisen sind auszubauen und gegenüber der morphologischen in den Vordergrund zu stellen."

Morphologie der cutanen Pigmentzellen.

Ich möchte gleich zu Eingang der Arbeit zur Vermeidung von Mißverständnissen nach dem Vorgang von Wieting und Hamdi die in der Epidermis liegenden, verzweigten pigmentbildenden Zellen als Melanoblasten, die in der Cutis gelegenen als Chromatophoren bezeichnen, ohne damit zunächst in irgendeiner Weise ihre Stellung zu präjudizieren. Im ferneren werde ich mich auf die unterhalb der



Epidermis im Papillarkörper und in der Haarpapille gelegenen, cutanen Pigmentzellen beschränken und die Mongolenzellen als eine gesonderte und funktionell völlig verschiedene Gruppe am Schlusse der Arbeit behandeln. Die Ausführungen beziehen sich vorerst ausschließlich auf die Verhältnisse beim Menschen.

Die Cutis des Menschen enthält in wechselnder Menge Pigment. Dasselbe hat seinen Sitz: 1. im Stratum papillare und subpapillare, d. i. in der obersten, der Epidermis benachbarten Schicht der Cutis, 2. in der Haarpapille.

Das Pigment liegt in der Regel nicht frei, das kann man entgegen früheren Anschauungen betonen, sondern es ist in Zellen eingeschlossen. Die Zellen besitzen keine charakteristische Gestalt. Im Papillarkörper sind sie zumeist ganz unregelmäßig gestaltet, bald sternförmig, mit spärlichen, unregelmäßigen, zuweilen gabelförmig verzweigten Fortsätzen, bald kürzer oder länglich spindelförmig, bald wieder mehr klumpig, rundlich, kurzum, mit einem Worte polymorph.

In den tieferen, dem Stratum reticulare benachbarten Schichten ist ihre Form eine spindelige, zuweilen langgestreckte, seltener rundliche oder verzweigte. In den Schnitten erscheinen sehr häufig die Bilder quergeschnittener Fortsätze als kleine Pigmenthäufchen, und gerade diesem Umstand ist es wohl zuzuschreiben, daß Angaben über freies Pigment so häufig angetroffen werden.

Die Pigmentzellen liegen regellos in die Maschen des Gewebes eingestreut. Sehr häufig findet man sie in der Nachbarschaft von Capillaren oder in den adventitiellen Scheiden kleinerer Gefäße. Die Endothelzellen selber sind immer frei von Pigment. Viele Zellen liegen in unmittelbarer Nachbarschaft des Epithels, und zwar so, daß sie entweder zur Epithelgrenze mehr oder weniger parallel liegen, oder aber daß sie zwischen die Epithelzellen hineinzugreifen scheinen. Auf Bilder dieser Art stößt man besonders bei intensiven Pigmentierungszuständen und in dickeren Schnitten, am häufigsten in Schrägschnitten. Man kann aber dann stets mit Sicherheit feststellen, daß die Zellen außerhalb des Epithels gelegen sind.

Die Zellen besitzen einen relativ kleinen, ovalen chromatinarmen Kern mit zwei bis drei kleinen Kernkörperchen, gleich den Kernen der übrigen Bindegewebszellen. Liegt der Kern nicht im Schnitt, was häufig der Fall ist, oder wird er durch einen großen Pigmentreichtum verdeckt, dann entsteht wiederum leicht der Eindruck, daß das Pigment frei im Gewebe bzw. in Lymphspalten liegt. Ich will damit das Vorhandensein von freiem Pigment nicht abstreiten, halte es sogar für wahrscheinlich und notwendig, allein es dürfte sich dabei mehr um einzelne Granula als um kompakte Ansammlungen handeln.

Die Verteilung der Pigmentzellen in der Cutis zeigt darin eine ge-



wisse Gesetzmäßigkeit, daß die Zellen sozusagen nie die Grenze zwischen Stratum papillare und reticulare überschreiten. Nach Adachi findet man sie einzig an den Ohrmuscheln tiefer bis in die allernächste Nähe des Knorpels. Immerhin sieht man nicht so selten in den adventitiellen Scheiden nach der Tiefe verlaufender Gefäße Pigmentzellen. Solche Befunde konnte ich besonders am behaarten Kopf, aber auch an andern Stellen bei Vorhandensein einer intensiven Pigmentierung erheben.

Bei schwachen Pigmentierungen liegen zumeist nur ganz vereinzelte Zellen im Papillarkörper in mehr oder weniger dichter Nachbarschaft der Epidermis. Bei stärkerer Pigmentierung ist das ganze Stratum papillare von Pigmentzellen durchsetzt, wobei zwei Erscheinungen hervortreten: 1. die rel. scharfe Grenze gegen das Stratum reticulare, mit Ausnahme einzelner, die Gefäßzüge begleitender Zellen und 2. häufig eine schmale, subepitheliale Zone, in welcher nur wenige Pigmentzellen vorhanden sind, ausnahmsweise sogar vollständig fehlen. Adachi hat bereits auf diese Besonderheit hingewiesen und seine Illustrationen geben diese Verhältnisse aufs deutlichste wieder.

Das Pigment zeigt im allgemeinen eine ziemlich charakteristische Gestalt, die sich von derjenigen des Epidermispigmentes wesentlich unterscheidet. Das Epidermispigment ist feinkörnig, fast staubförmig, selten etwas gröber. Das Cutispigment ist im Gegensatz dazu fast immer grobkörnig. Die einzelnen Körner sind mehr oder weniger rundlich, zuweilen auch ganz unregelmäßig geformt, niemals streng globös, wie beispielsweise das Pigment des Netzhautepithels, häufig liegen zwei oder mehrere Körner in Gruppen diplokokkenartig oder warenballenförmig beisammen. Zuweilen ist der Charakter dieser Anordnung in allen Zellen eines Präparates zu beobachten, während in anderen Präparaten die globöse Form allein vorherrscht. Die Körner haben durchschnittlich die Größe eosinophiler Granula in Leukocyten, doch finden sich zuweilen sowohl kleinere und kleinste als auch viel größere schollige, tropfige Elemente. Sie können in Ausnahmefällen die Größe eines kleinen Erythrocyten erreichen. Im allgemeinen finden sich starke Differenzen in der Korngröße besonders dann, wenn intensive Pigmentierungszustände vorliegen, und häufig in Zellen, welche mit Pigmentmassen vollständig vollgepfropft sind.

Die Farbe der Körner schwankt zwischen einem blaßgelblichen und einem dunkel-gelblichen Braun. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Farbe des cutanen Pigmentes verglichen mit derjenigen des epithelialen stets einen etwas gelblicheren Ton aufweist, doch findet man auch Bilder, in denen die Farbe beider Pigmente vollständig übereinstimmt. Die Intensität der Färbung ist nicht bei allen Körnern dieselbe, sondern sie ist großen Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen sieht man die größeren Körner dunkler gefärbt wie die kleine-



ren, doch kann man auch das Gegenteil in denselben Zellen beobachten, d. i. blasse, große Elemente neben intensiv gefärbten kleinen. Ferner kann man mit Regelmäßigkeit, wie das schon Halpern u. a. Autoren festgestellt haben, eine gewisse Abnahme der Färbung von den höheren Schichten nach den tieferen feststellen, so daß die Pigmentkörner unmittelbar unterhalb der Epidermis relativ dunkel erscheinen, während sie weiter nach unten allmählich immer blasser werden.

Bei blasseren Pigmentkörnern fällt häufig eine vermehrte Lichtbrechbarkeit auf (Aufleuchten beim Heben des Tubus). An dunkleren vermißt man diese Eigenschaft.

Die Eigenschaften des cutanen Pigmentes decken sich, soweit sich dies mit unseren spärlichen Untersuchungsmethoden nachweisen läßt, fast vollkommen mit denjenigen des epithelialen. Da wie dort finden wir eine außerordentlich große Widerstandskraft gegenüber chemischen Agenzien. Weder starke Mineralsäuren noch Alkalien lassen bei Einwirkung auf Schnitte eine nennenswerte Wirkung erkennen. Einzig in Salpetersäure tritt nach längerer Zeit eine Entfärbung ein. Erst beim völligen Zerstören der Gewebe durch Kochen mit Alkalien geht das Pigment in Lösung über. Schnitte, die längere Zeit in Lauge gelegen haben, zeigen eine äußerst langsam fortschreitende Aufhellung des Pigmentes unter gleichzeitiger Verschiebung des bräunlichen bzw. bräunlichgelben Farbtones nach der gelben Seite hin. Gegenüber organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Aceton, Benzol, Essigester, Amylacetat, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff usw.) verhält sich das Pigment völlig indifferent. Am empfindlichsten ist der Farbstoff gegenüber oxydativen Eingriffen. Auch hierin bestehen entgegen den Angaben einzelner Autoren zwischen beiden Pigmenten keine prinzipiellen Unterschiede. Wasserstoffsuperoxyd, Chlorwasser, Kaliumpermanganat, Ammonpersulfat ergeben nach kürzerer oder längerer Zeit eine Bleichung, wobei das Pigment verschwindet und nur ein gelblicher Ton zurückbleibt. Bei genauer Untersuchung kann man dabei erkennen, daß die Pigmentgranula in ihrer früheren Gestalt noch vorhanden sind, nur viel schwächer und gelb gefärbt erscheinen und dabei auffallend stark lichtbrechend sind. Bei intensiver Bleichung (H_2O_2 + Alkali) verschwinden auch diese blassen Körner, und vom Pigment ist weder optisch noch färberisch etwas zu bemerken.

Die Eisenreaktion sowohl nach der Perlsschen Modifikation wie nach derjenigen von Tirmann und Schmelzer fällt stets negativ aus. Bei den Methoden der Silberimprägnation nach Bielschowsky, Levaditi usw., aber auch bei direkter Einwirkung von Silbernitrat nach Bizzozzero in 1—2proz. Lösung auf die Schnitte, tritt eine Schwärzung der Pigmentkörner ein. Diese ist nicht immer eine gleichmäßige, sondern innerhalb des negativen und positiven Reaktions-



ausfalls finden sich zuweilen alle Übergänge. Ich werde noch ausführlich auf die Verhältnisse bei der Silberreaktion zurückkommen und dort nachweisen, daß die Schwärzung auf der Bildung einer schwarzen Silbermelaninverbindung beruht und keinen Reduktionsvorgang darstellt, und daß aus dem Ausfall der Silberreaktion ein Schluß auf das Alter des Pigmentkornes gezogen werden kann.

Bei Färbung mit Pyronin-Methylgrün erscheint das Pigment auffallend dunkler in einem braunroten Farbenton. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau nimmt es, wie das Unna angibt, eine grünliche Farbe an. Bei Färbung mit Safranin wird es braunrot bis tiefrot, mit Kresylächtviolett rotviolett, mit Thionin grünlich blau.

Wenn wir nochmals nach den Unterscheidungsmerkmalen zwischen epithelialem und cutanem Pigment fragen, so müssen wir feststellen, daß solche nur morphologischer Natur sind, und daß eine chemische Unterscheidungsmöglichkeit vollständig fehlt.

Vorkommen und Verteilung der Chromatophoren in der normalen Haut.

Dieses Thema ist bereits in ausführlicher Weise von Breul und Adachi behandelt worden. Ich verweise darum auf die genannten Abhandlungen und fasse nur kurz das Ergebnis der eigenen Untersuchung zusammen, welche sich mit denjenigen der Autoren im großen und ganzen decken.

Die Verteilung der Chromatophoren ist im allgemeinen eine sehr verschiedene. Ganz allgemein lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten feststellen, welche allerdings zahlreiche Ausnahmen erfahren: Der Rumpf ist in der Regel stärker pigmentiert als die Extremitäten und von diesen die Streckseiten stärker als die Beugeseiten. Einen kräftigen Pigmentgehalt zeigt fast ausnahmslos der Nacken, selbst bei Individuen, welche an anderen Stellen fast keine Spur Pigment enthalten. Die Orte mit stärkstem Pigmentgehalt sind außer dem Nacken die Augenlider, der Warzenhof, die Vorderseite der Achselfalten, das Genitale, insbesondere Penisschaft und Präputium und die Umgebung des Anus. Als eine besondere Lokalisationsgegend wäre noch, worauf schon Ehrmann aufmerksam gemacht hat, die Hüftgegend weiblicher Individuen sowie die Gegend des Sacrums zu nennen, überhaupt Orte, an welchen die Haut mechanischen Insulten, besonders Reibungen ausgesetzt ist. Die übrigen Stellen der Haut zeigen einen geringen Pigmentgehalt, doch kann man auch ganz entgegengesetzte Verhältnisse beobachten. Ganz frei von Pigment sind Vola manus und Planta pedis des Weißen, während beim Neger, nach Adachi, Spuren von Pigment auch hier zu finden sind.

Daß zwischen dem Cutispigment und dem Epidermispigment örtliche und quantitative Beziehungen bestehen, läßt sich wohl kaum bestreiten Es ist darum auffallend, daß Breul aus seinen Befunden folgern konnte, daß gesetzmäßige Normen nicht aufgestellt werden können und darum eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen beiden Pigmenten angenommen werden muß. Im Gegensatz zu diesem Autor gelangte Adachi zum Schlusse, daß im allgemeinen ein Zusammenhang zwischen beiden Pigmenten besteht, und zwar derart, daß die cutanen Pigmentzellen stets dort zu finden sind, wo auch in der Epidermis Pigment liegt. Bei schwach pigmentierten, blonden Individuen mit geringem Pigmentgehalt der Epidermis sind auch die cutanen Pigmentzellen durchwegs viel spärlicher vorhanden, wie bei brünetten dunkelhaarigen Personen mit kräftig pigmentiertem Epithel. Beim Neger sind sie nach Adachi im allgemeinen reichlich, doch relativ oft viel weniger reichlich, als man nach den Verhältnissen bei kräftig pigmentierten, brünetten Personen erwarten müßte.

Auch ich möchte der Auffassung von Adachi zustimmen. Nach meinen sehr zahlreichen Untersuchungen konnte ich folgendes feststellen: Eine örtliche Beziehung zwischen beiden Pigmenten steht absolut sicher fest. Bilder, welche nur in der Epidermis oder nur in der Cutis Pigment aufweisen, gehören bei sorgfältiger Untersuchung zu den Seltenheiten und lassen sich dann immer aus den besonderen Umständen erklären. Wir werden die Verhältnisse weiter unten in ausführlicherer Weise besprechen. Selbstverständlich habe ich stets nur die im Papillarkörper liegenden Pigmentzellen im Auge, und nicht die von Adachi bei Affen und im Mongolenfleck beschriebenen tief gelegenen großen Elemente, welche von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus betrachtet werden müssen.

Eine Abhängigkeit beider Pigmentarten in quantitativem Sinne ist ebenfalls mit mehr oder weniger großer Regelmäßigkeit festzustellen. Allein hier bestehen zuweilen die größten Divergenzen. Gerade die Orte mit dem erfahrungsgemäß stärksten Pigmentgehalt können selbst bei intensiver epithelialer Pigmentierung fast vollständig frei von Chromatophoren angetroffen werden. Ich habe das am Nacken, Anus und Präputium beobachtet; und umgekehrt kann bei relativ schwachem epidermalen Pigmentgehalt an denselben Orten eine relativ große Zahl von Chromatophoren in der Cutis liegen. Individuelle Faktoren und besondere Nebenumstände (Licht, Traumen, Entzündungen, Druck usw.) spielen dabei, wie wir noch sehen werden, eine wichtige Rolle.

Über die Herkunft des Chromatophorenpigmentes.

Für die Herkunft des Pigmentes kommen, wie sich das schon in den verschiedenen Auffassungen der Autoren widerspiegelt, folgende Möglichkeiten in Frage:



1. Das Pigment wird in den Zellen selbst als das Ergebnis einer selbständigen Zellfunktion gebildet.

2. Das Pigment entsteht nicht in den Zellen, sondern wird diesen von außen zugeführt.

ad 1: Die Möglichkeit, daß eine selbständige Pigmentbildung in den Chromatophoren stattfindet, läßt sich bei unseren Kenntnissen schwer, weder experimentell noch durch morphologische Vergleiche widerlegen. Immerhin können wir aus dem Zusammenhang unserer Beobachtungen einen Schluß auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer selbständigen Zellfunktion ziehen. Nachdem Bloch die epitheliale Pigmentbildung auf das Vorhandensein der Dopaoxydase zurückführen konnte, müßte es naheliegend erscheinen, daß dieses Ferment auch in den Chromatophoren vorkommt. Dies ist aber nicht der Fall. Wie schon Bloch in seinen ersten Arbeiten hervorgehoben hat, ist die Dopareaktion in den Chromatophoren stets negativ. Das Untersuchungsmaterial von Bloch und auch das meinige erstreckt sich auf Hunderte von Fällen und auf viele Tausende von Reaktionsbildern. Nie aber konnten weder Bloch noch ich in den cutanen Pigmentzellen auch nur die leiseste Andeutung einer positiven Reaktion feststellen. Dabei kamen alle Phasen der Pigmentbildung in ihrem zeitlichen Ablauf zur Beobachtung, unter ihnen auch cutane Pigmentierungen, z. B. nach Röntgen- oder Radiumbestrahlung, welche zweifellos in vollster Entwicklung sich befanden.

In neuester Zeit ist von Heudorfer eine diesen Tatsachen vollständig widersprechende Behauptung aufgestellt worden. Heudorfer fand eine positive Dopareaktion sowohl in der Epidermis als auch in der Cutis und stellte des ferneren fest, daß die Dopareaktion mit der Silberreaktion parallel geht. Sie wäre demnach wie die Silberreaktion nicht als eine Reaktion der Oxydase, sondern des Melanins oder seiner Vorstufen aufzufassen und hätte — auch das sucht Heudorfer nachzuweisen — gar keinen Fermentcharakter. Ja selbst die Spezifität der Reaktion, auf welche Bloch so großes Gewicht legt (die Dopaoxydase reagiert nur mit Dopa), setzt Heudorfer in Zweifel.

Bloch hat in ausführlicher Weise auf die an Irrtümern überreichen Ausführungen Heudorfers geantwortet; ich verweise auf seine Arbeit, möchte aber im Hinblick auf die große Bedeutung, welche der Entscheid in dieser Streitfrage auch für das Problem der Chromatophoren besitzt, nur kurz auf die springenden Punkte hinweisen.

Bloch hat ursprünglich seine Dopareaktion mit 1—2 promill. Lösung von Dopa in destilliertem Wasser angestellt und auch so beschrieben. Es zeigte sich aber in der Folge, daß die Qualität des destillierten Wassers nicht gleichgültig war, sondern daß gewisse uns zunächst völlig rätselhafte Bedingungen erfüllt sein mußten. Es gelang stets nur mit destilliertem Wasser bestimmter Provenienz, eine einwandfreie Reaktion zu erhalten. Durch den wechselnden Gehalt unseres Laboratoriumswassers an Ammoniak auf den Alkalinitätsfaktor aufmerksam gemacht, konnten wir feststellen, daß eine ganz bestimmte Alkalinität (H-Ionenkonzentration des Wassers) die Voraussetzung für einen richtigen Ablauf der Reaktion bildet.



Weitere unerläßliche Bedingungen sind die chemische Reinheit des Wassers und des verwendeten Dopas aus Gründen, deren Natur uns vorerst noch verborgen ist, die aber in ihrer Gesamtheit auf die außerordentliche Subtilität dieser Fermentreaktion hindeuten. In bezug auf die jetzige, im Blochschen Laboratorium angewandte Technik, welche insbesondere eine Stabilisierung der H-Ionenkonzentration mittels Puffersubstanzen anstrebt, verweise ich auf die neueste Arbeit von Bloch im Archiv.

Soweit man bei Abwesenheit von Illustrationen aus der Arbeit von Heudorfer schließen kann, hat ihm nie ein richtiges Reaktionsbild vorgelegen. Seine Beschreibungen entsprechen negativen Reaktionsausfällen, bei welchen eine diffuse Dunkelung der Schnitte durch das schon spontan leicht oxydable Dopa eingetreten ist, und welche sowohl in alten Gewebsschnitten als auch besonders bei chemischen und thermischen Alterationen (Erhitzen) der Gewebe mit Regelmäßigkeit auch an ganz unspezifischen Orten beobachtet werden kann.

Heudorfer beschreibt im Reaktionsbild in erster Linie eine Dunkelung der schon vorhandenen Pigmentgranula bzw. eine Vermehrung derselben. Bloch hat nun tatsächlich in seinen Arbeiten im Reaktionsbild der Dopareaktion das Auftreten dunkler Granula beschrieben; doch hat er stets als den Hauptort der Reaktion das in diffuser Weise sich schwärzende Protoplasma bezeichnet. Ich möchte nach meinen Erfahrungen überhaupt nur die Protoplasma-Reaktion als für Dopa spezifisch ansprechen. Von einer Neubildung von Granula konnte ich mich auch in den von Bloch beschriebenen Reaktionsbildern nicht recht überzeugen. Ich glaube vielmehr, daß es sich dabei stets um eine Dunkelung bereits präformierter Granula handelt. Die Beschreibung der Granula bezieht sich bei Bloch besonders auch auf die Fortsätze der Melanoblasten. Wenn man Gelegenheit hat, in Silberpräparaten oder schon in Nativschnitten schön entwickelte pigmentreiche Melanoblasten zu beobachten, so fällt einem auf, daß Fortsätze nicht schön gleichmäßig verlaufen, sondern häufig wegen zahlreicher Einziehungen rosenkranzartig aussehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß postmortale Schrumpfungen der außerordentlich zarten Protoplasmamasse diese Veränderung zur Folge haben. Da die Melanoblasten in der Regel erst durch die Dopareaktion dargestellt werden, so treten diese rosenkranzförmigen Fortsätze erst im Reaktionsbild in Erscheinung und erwecken den Eindruck von Granula.

Ich habe die Frage, ob Granula bei intensiven Reaktionen mit tuscheschwarzen Verfärbungen der ganzen Zelle sich bilden, dadurch zu entscheiden gesucht, daß ich die Reaktionsbilder bleichte. Es ließen sich dann je nach der Dauer der Einwirkung des Agens, alle Übergänge zwischen schwarz, grau und einem völligen Erblassen festhalten. In keinem der aufgehellten Bilder aber sah ich, außer den Körnern des natürlich vorhandenen Pigmentes, ein einziges Dopagranulum liegen. Die anfangs schwarzen Zellkörper wurden allmählich immer blasser, behielten aber stets ihr homogenes Aussehen bei. Der Frage, warum die Pigmentkörner bei der Dopareaktion andunkeln, möchte ich nicht nähertreten, weil sie bereits von Bloch besprochen worden ist.

Heudorfer stützt sich demnach durch die Unterstreichung der Granula im Reaktionsbilde auf Veränderungen, welche nicht als spezifisch angesprochen werden dürfen. Daraus erklärt sich aber auch die ganze fernere verhängnisvolle Entwicklung seiner Ableitungen. Daß seine „granuläre" Dopareaktion mit der Silberreaktion, die ausschließlich an die Granula gebunden ist, sich vollkommen deckt, ist nun nicht mehr verwunderlich, ebensowenig wie die positive Reaktion der Chromatophoren.

Für die Dopareaktion sind aber ganz andere Veränderungen charakteristisch, und diese hat Heudorfer nicht gesehen; das sind:



1. eine kräftige, in stark reagierenden Fällen bis tiefschwarze Dunkelung des Protoplasmas,

2. ein mehr oder weniger stark entwickelter verwaschener Auslaugungshof um die Zelle[1]),

3. die Diskontinuität des Reaktionsbildes (im Gegensatz zur Silberreaktion) bedingt dadurch, daß fast immer nur vereinzelte Zellen und Zellgruppen reagieren oder stärker reagieren als ihre Nachbarn,

4. die häufige Darstellung von Melanoblastenfiguren (oft ganz unscharf, verwachsen), die in den unbehandelten und auch in versilberten Schnitten meist nur mit Mühe oder garnicht erkannt werden.

Die Tatsache, daß in den Chromatophoren der Cutis die Dopareaktion stets negativ ist, bleibt demnach trotz den Einwänden von Heudorfer unverändert bestehen.

ad 2: Das vollkommen negative Verhalten der Chromatophoren bei der Dopareaktion berechtigt uns nur zu dem Schluß, daß in ihnen die Dopaoxydase nicht enthalten ist. Zweifellos ist damit in keiner Weise bewiesen, daß eine selbständige Pigmentbildung in den Zellen nicht stattfindet. Das könnte auf anderem Wege, vielleicht durch Vermittlung eines von der Dopaoxydase verschiedenen Fermentes, evtl. auch ohne irgendwelchen Aktivator auf metabolischem Wege zustandekommen. Wir müssen darum logischerweise diese Frage zunächst noch offenlassen und wollen uns der zweiten Möglichkeit zuwenden, d. i. die Pigmentbildung durch Aufnahme fertiger Pigmentsubstanzen.

Um in dieser Frage einen Schritt nach vorwärts zu gelangen, muß das Problem experimentell in Angriff genommen werden.

Sprechen schon manche klinischen Tatsachen dafür, daß die bindegewebliche Pigmentzelle die Rolle eines Pigmentrezeptors spielt, so muß sich diese Eigenschaft nachweisen lassen. Ich habe darum zunächst eine Reihe von Versuchen angestellt, welche dahin gerichtet waren, ganz allgemein das Vermögen der Bindegewebszellen, fremde Substanzen zu phagocytieren, zu prüfen. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß diese Eigenschaft gegenüber einer Reihe von Substanzen tatsächlich besteht. Seit den Arbeiten Virchows, v. Recklinghausens, Ponficks und anderer über Verteilung in die Blutbahn injizierter Farbstoffe (Tusche, Zinnober) wissen wir, daß dieselben fast in sämtlichen bindegeweblichen Elementen des Körpers aufgenommen und eine unbestimmte Zeit hindurch aufgespeichert werden können. Dasselbe gilt für die Resorption von Blutextravasaten, welche, wie das bereits Langhans, Quincke, M. B. Schmidt und viele andere nachgewiesen haben, längere Zeit hindurch ebenfalls in Bindegewebszellen in Form körniger Niederschläge aufgespeichert werden. Ich habe trotz-

[1]) Diese Erscheinung ist innerhalb der Epidermis fast die Regel, während sie bei intracutan gelegenen, positiv reagierenden Zellen (z. B. Naevuszellen, Melanomzellen) häufig fehlt.



dem nochmals einzelne dieser alten Experimente wiederholt, um besonders im Hinblick auf das Verhalten der bereits präformierten Chromatophoren bei der Phagocytose Aufschluß zu erhalten.

I. Über die Phagocytose der Bindegewebszellen.

Phagocytose von Tusche und Zinnober.

Wenn man einem Menschen Aufschwemmungen von Tusche oder Zinnober in analoger Weise wie bei der Tätowierung intradermal einspritzt und nach einiger Zeit die Stellen histologisch untersucht, so ergibt sich folgendes Bild:

Pat. A. P. Injektion von Tusche und Zinnoberaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung in die kräftig pigmentierte Gesäßhaut.

1. Excision nach $2^1/_2$ Monaten.

I. Tusche: Die ganze Cutis ist von Tuschemassen durchsetzt ohne Andeutung entzündlicher Vorgänge. Die Tuschekörner liegen teilweise zu größeren Schollen vereinigt anscheinend frei in den Gewebsspalten. Ein großer Teil aber ist von zelligen Elementen des Bindegewebes aufgenommen, welche sich von den übrigen, nicht tuschehaltigen, in keiner Weise unterscheiden. Vereinzelte Tuschekörner liegen auch im Innern von kollagenen Fasern. Von besonderem Interesse ist die subepitheliale Zone, welche reichliche mit braunen Pigment dicht erfüllte native Chromatophoren enthält. An dieser Stelle liegen die Tuschekörner nicht nur in den gewöhnlichen Bindegewebszellen, sondern anscheinend mit besonderer Vorliebe in den Chromatophoren, im bunten Gemisch mit den braungelben Pigmentschollen. Es fällt dabei folgendes auf:

1. Wo nur spärliche Tuschekörner vorhanden sind, liegen sie ausschließlich in pigmenthaltigen Chromatophoren; Zellen, die nur Tusche enthalten, sind hier nicht zu treffen.

2. Wo sehr reichlich Tusche vorhanden ist, sind fast alle Bindegewebszellen tuschehaltig; die Chromatophoren sind dabei so sehr mit Tusche beladen, daß sie nicht mehr als pigmentführend erkannt werden können.

Die Form der tuschehaltigen Zellen zeigt durchaus den polymorphen Typus der cutanen Chromatophoren (spindelförmig, walzenförmig, sternförmig, klumpig usw.).

Die Epidermis ist völlig frei von Tuschekörnern.

2. Excision nach 6 Monaten.

Das Bild entspricht vollständig dem bereits geschilderten und zeigt wiederum in schönster Weise das Nebeneinander von nativem Chromatophorenpigment und Tuschekörnchen in den Zellen des Papillarkörpers. Die Einlagerung der Tusche erstreckt sich über ein weites Gebiet, welches allerorten dicht an das Epithel heranreicht und dort, besonders in ungefärbten Schnitten, eine außerordentlich scharfe Kontur besitzt, weil wiederum im Epithel auch nicht ein einziges Tuschekörnchen zu finden ist.

Pat. B. C. Alte Tätowierung in einer vitiliginösen Haut.

Sowohl Epidermis wie Cutis sind vollständig pigmentfrei. Die etwas groben Tuschekörner liegen reaktionslos in der Cutis, am reichlichsten in der papillären und subpapillären Schicht. Der Papillarkörper ist durchsetzt von tuschehaltigen Zellen, welche morphologisch den natürlichen Chromatophoren täuschend ähnlich



sind. Man erblickt alle jene grotesken, verzweigten und nicht verzweigten Zellformen, welche besonders bei einer starken Chromatophorenpigmentierung aufzutreten pflegen. Selbst sternförmige Zellen mit plumpen Fortsätzen, welche unmittelbar an die Epidermis herantreten und sogar in sie hineinzuragen scheinen, fehlen nicht.

Die Epidermis ist wiederum völlig frei von Pigment.

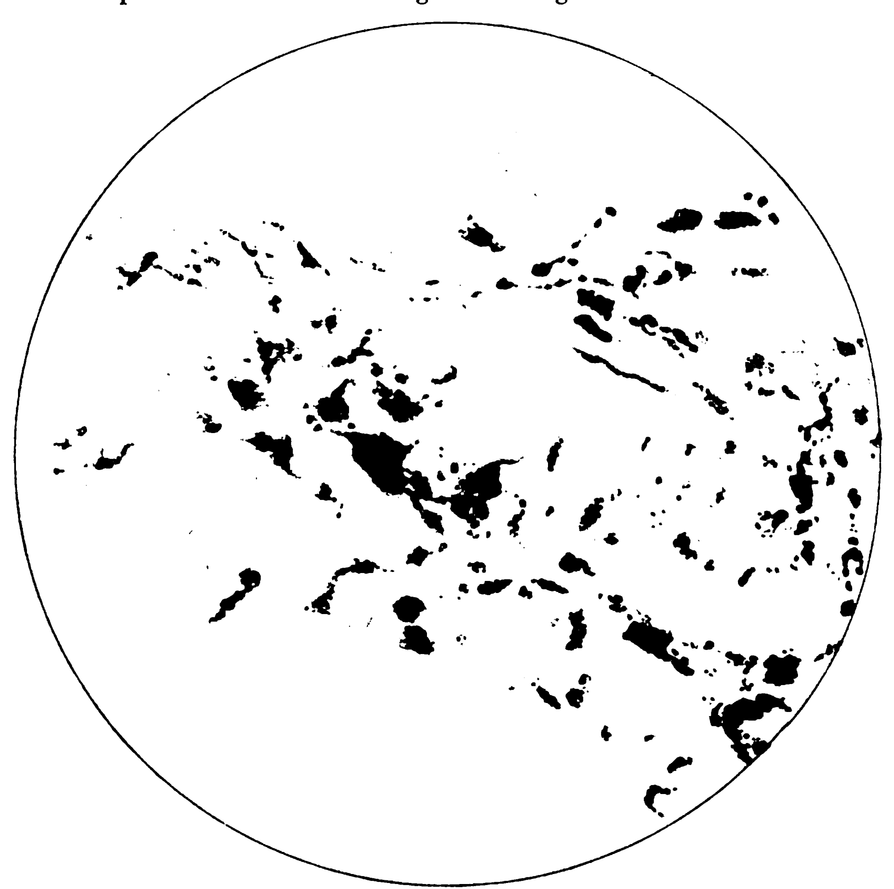


Abb. 1. **Kräftig pigmentierte Haut mit zahlreichen Chromatophoren. In den Chromatophoren liegen neben den nativen Pigmentgranula reichlich Tuschekörnchen.**

II. Zinnober: **Die beiden, am selben Orte und an derselben Patientin mit Zinnober ausgeführten Injektionen wurden nach $2^1/_2$ und 6 Monaten excidiert. Eine Wiedergabe der Befunde ist überflüssig, da sie genau den bereits mitgeteilten Bildern entsprechen. An Stelle der feinen Tuschekörner finden sich grobe, amorphe Zinnoberschollen, frei in die Gewebsspalten eingelagert und reichlich in Zellen eingeschlossen, worunter gleichfalls pigmenthaltige Chromatophoren.**

Schlußfolgerung.

Die Bindegewebszelle ist imstande, Fremdkörper (Tusche, Zinnober), welche ins Gewebe gelangen, zu phagocytieren und, sofern dieselben chemisch indifferent sind, dauernd



in sich zu speichern. Diese Eigenschaft scheint mehr oder weniger allen bindegeweblichen Zellen der Cutis eigentümlich zu sein, mit Ausnahme der Endothelien, bei welchen nie Kohle oder Zinnober gefunden wurde, aber mit Einschluß der Chromatophoren. Diese letzteren zeigen sogar anscheinend eine besondere phagocytäre Kraft, denn wo nur wenig Farbstoff vorhanden war, da lag dieser anscheinend ausschließlich in den am nativen Pigment kenntlichen Chromatophoren, während die übrigen Bindegewebszellen frei waren. Vielleicht erklärt sich diese Erscheinung aber auch bloß dadurch, daß die betr. Zellen in der Nachbarschaft von Gewebsspalten liegen, die von den Gewebssäften bei ihrer Strömung bevorzugt werden. Ich möchte das für das Wahrscheinlichere halten.

In vitiliginöser, von Pigmentzellen freier Haut entstehen durch Phagocytose der Farbstoffpartikelchen in Bindegewebszellen Bilder, welche den natürlichen Chromatophoren vollständig entsprechen und sich nur durch den verschiedenen Pigmentgehalt von ihnen unterscheiden. Bei starker Tuscheimprägnation zeigen alle Zellen des Papillarkörpers die polymorphe Chromatophorengestalt. Hieraus geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß jede Bindegewebszelle durch Resorption von Fremdkörpermaterial morphologisch den Charakter einer Chromatophore annehmen kann. Diese Umwandlung entspricht aber keiner Metamorphose, sondern sie ist die Folge der Sichtbarwerdung der Zellgrenzen durch den Fremdkörperinhalt. Wir dürfen darum sagen, daß auch die natürlichen Chromatophoren keine morphologisch besonders charakteristische Zellart darstellen, sondern, abgesehen von ihrem Pigmentgehalt, vollkommen den übrigen Zellen des umgebenden Bindegewebes gleichen, welche im Papillarkörper viel polymorpher, dem embryonalen Typus gleichend, gestaltet sind als in den tieferen Schichten der Cutis.

Es bleibt nun allerdings, besonders im Fall von Vitiligo die Annahme möglich, daß zwar in der Haut das natürliche Pigment verlorengegangen ist, die Chromatophoren aber als solche erhalten geblieben und erst durch die Aufnahme von Tuschekörnchen wieder zur Darstellung gelangt sind. Dagegen spricht aber der Umstand, daß an den Stellen mit maximaler Tuscheinfiltration sämtliche Zellen morphologisch als Chromatophoren erscheinen. Man müßte in diesem Falle annehmen, daß im Papillarkörper überhaupt nur Chromatophoren und gar keine Bindegewebszellen vorhanden sind, was schließlich wieder zu demselben Schlusse führt, daß eben alle Bindegewebszellen befähigt sind, im gegebenen Falle Chromatophorengestalt anzunehmen.

Die Epidermiszellen verhalten sich gegenüber den eingeführten Fremdkörpern vollständig refraktär. Dasselbe gilt auch für die epithelialen Zellen der Haarbälge. Auch bei stärkster



Kohlenpigmentierung des Papillarkörpers in Zellen, welche in unmittelbarer Nachbarschaft des Epithels liegen, findet sich nicht ein einziges Korn in der Epidermis. Hier scheint ein prinzipieller Unterschied zwischen ektodermalen und mesodermalen Zellen zu bestehen, ein Unterschied, auf welchen ich besonders hinweisen möchte, da er für die ganze Fragestellung von Bedeutung ist.

Phagocytose von Blutpigment.

Beim Studium dieser Frage habe ich mich ausschließlich den Verhältnissen des Papillarkörpers zugewandt, um in erster Linie die Antwort auf die Frage zu erhalten, ob der Blutfarbstoff erstens in präformierten Chromatophoren und zweitens in epithelialen Zellgebilden angetroffen werden könne.

Um die Verhältnisse beim Austritt von Blut und das weitere Schicksal von Blutextravasaten kennenzulernen, wurde folgender Versuch unternommen:

Es wurden bei einer 26jährigen Patientin an beiden Oberschenkeln eine größere Reihe von intradermalen Blutquaddeln gesetzt. Das Blut wurde unmittelbar vorher mit der in Öl ausgekochten Spritze steril entnommen. Es bildeten sich tiefdunkelblau-schwarze, etwas erhabene Knötchen. In den folgenden Tagen wurden die Injektionsstellen sukzessive excidiert.

1. Excision nach 24 Stunden. Im Zentrum blauschwarzer, etwas infiltrierter Fleck mit gelblichem verwaschenem Rande.

Histologie: In den Hämalaunschnitten erkennt man folgendes: Epidermis intakt, enthält nur Spuren von nativem Pigment. In der Cutis im Zentrum der Schnitte leichtes Ödem und massenhafter Austritt von Leukocyten ins Gewebe. Im Querschnitt erscheinen die Gewebselemente von zahlreichen kleinen und größeren, chromatinreichen Körnern durchsetzt, welche, quer durchschnitten, amöboid in die Länge gezogenen Leukocytenkernen entsprechen. Das Gewebe ist in ausgedehnter Weise und entsprechend den klinisch wahrgenommenen Dimensionen durchsetzt von Erythrocyten und Erythrocytentrümmern. Das Hämoglobin ist zum größten Teil ausgetreten und imbibiert die sämtlichen Gewebselemente (kollagene Balken, Bindegewebsfasern usw.) in vollständig gleichmäßiger Weise mit Farbstoff. In der Cutis nur eine ganz spärliche Zahl von Chromatophoren.

Silberreaktion: negativ.

Berlinerblau- und Turnbullreaktion: negativ, bis auf vereinzelte, schwer zu deutende blaue Schollen (Verunreinigungen?).

2. Excision nach 2 Tagen: An der Injektionsstelle blauroter, leicht infiltrierter Fleck, mit sehr ausgebreitetem, bräunlich-gelbem Hof.

In den ungefärbten Schnitten erkennt man noch immer die völlig diffuse Durchtränkung der Gewebselemente mit Hämoglobin. Allerorten liegen noch reichliche Erythrocytenschatten, zumeist in Gewebsspalten oder in vollgepfropften Lymphgefäßen. In den Erythrocytenhaufen ist es durch den Verlust der Zellmembranen vielfach zur Bildung von dunkelbraun-gelben amorphen Schollen gekommen.

Ag-Reaktion: negativ.

Berlinerblau- und Turnbullreaktion: negativ; auch im Innern der zusammengesinterten Erythrocytenmassen.

Gefärbte Schnitte zeigen eine stärkere Durchsetzung des mit Blut infiltrierten Gewebes mit Leukocyten, besonders in der subpapillären Schicht. In auffallender Weise sind die am stärksten mit Blut durchtränkten Partien fast frei von Leukocyten. Eine Phagocytase von Erythrocytenteilen geht aus den Bildern nicht mit Sicherheit hervor.

Pigmentverhältnisse in Epithel und Cutis wie am 1. Tag.

3. Excision nach 4 Tagen. Klinisch blauroter, nicht mehr infiltrierter Fleck mit gelblichem Zentrum und grünlichgelbem, verwaschenem Hof.

Histologisch haben sich die Verhältnisse wenig geändert. Man sieht noch immer eine ausgedehnte Durchtränkung des Gewebes mit Blutfarbstoff und an zahlreichen Stellen eine mehr oder weniger große Häufung von in die Gewebsspalten eingepreßten Blutkörperchen. An einer Stelle der Schnitte reicht die diffuse Imbibition bis an die Epidermis heran, und interessanterweise zeigt auch diese allerdings minimalen gelblichen Farbenton. Corpusculäre Elemente sind noch nirgends wahrzunehmen.

Berlinerblau-Reaktion ergibt stellenweise kleinere Häufchen blauer Schollen, die aber nicht im Zusammenhang mit der Blutung zu stehen scheinen (Verunreinigung?). Im Gegensatz dazu findet sich innerhalb der durch zusammengesinterte Erythrocyten entstandenen amorphen Schollen da und dort Andeutung einer positiven Reaktion. Noch etwas deutlicher treten diese Verhältnisse bei der Turnbullreaktion zutage. Im Epithel weder Vermehrung des Pigments noch positive Eisenreaktion.

Silberreaktion: negativ.

Die gefärbten Schnitte zeigen, daß die Entzündungserscheinungen, entsprechend der Abnahme der Schwellung, sozusagen vollständig zurückgegangen sind. Die Erythrocytenhaufen liegen jetzt in vollständig reaktionsloser Umgebung und lassen keine cellulären Resorptionsvorgänge erkennen.

4. Excision nach 7 Tagen: Klinisch gelbliches Zentrum mit bläulichem Rande und gelblichgrauem, verwaschenem Hof.

In den ungefärbten Schnitten fällt zunächst auf das vollständige Verschwinden der Erythrocytenschatten einerseits, andererseits der diffusen Infiltration der Gewebe mit Blutfarbstoff. Dagegen liegt jetzt überall an jenen Stellen, wo Blutkörperchen waren, in Häufchen ein goldgelbes Pigment, in Form kleiner, ganz unregelmäßiger Körnchen, selten auch größerer, tropfiger, amorpher Schollen. Beim Anstellen der Berlinerblau-Reaktion färben sich diese Schollen ausnahmslos schön blau. Das meiste blau gefärbte Pigment liegt wenig unterhalb der Epidermis in der papillären und subpapillären Schicht, stellenweise kommt es sehr nahe an die Epidermis selbst heran. In den spärlich vorhandenen Chromatophoren, deren Pigment sowohl durch seine Gestalt als auch durch die negative Eisenreaktion deutlich kenntlich ist, findet man nicht selten ebenfalls blaue Körnchen.

Das Epithel selbst ist fast durchwegs vollständig frei von Blutpigment, nur an einer einzigen Stelle findet sich eine Abweichung hiervon. Es liegt dort im Papillarkörper eine ungeheure Menge blau gefärbten Pigmentes. Von dieser Ansammlung löst sich nach oben zungenförmig eine Pigmentstraße los, welche an die Epidermis heranreicht und teilweise in dieselbe hineindringt. Hier liegt Pigment zweifellos innerhalb der Epidermis, und zwar, wie es scheint, zwischen und nicht in ihren zelligen Elementen, indem sich die Konturen derselben gegen die in die Spalten eingezwängten Pigmentmassen deutlich abheben. An anderen Stellen ist die Epidermis vollständig frei von blauen Körnern.



Turnbullreaktion ergibt nichts Neues. Epidermis, abgesehen von ihrem eigenen, nativen braunen Pigment, frei.

Gefärbte Schnitte. Bei stärkerer Vergrößerung kann man erkennen, daß das goldgelbe, schollige Pigment fast ausschließlich in zelligen Elementen des Bindegewebes liegt; es entstehen dabei dieselben Bilder wie beispielsweise bei künstlicher Injektion von Tusche. Neben intracellulärem stößt man auch auf anscheinend extracelluläres Pigment, doch läßt sich nicht mit Sicherheit die Möglichkeit ausschließen, daß es sich um im Querschnitt getroffene Ausläufer handelt.

Silberreaktion nicht deutlich positiv.

5. Excision nach 11 Tagen. Klinisch verwaschener, gelblicher Fleck.

In den Nativschnitten ist absolut nichts mehr zu erkennen.

Berlinerblau-Reaktion läßt noch eine spärliche Menge blauer, intracellulärer Körnchen erkennen, die stellenweise auch in nächster Nähe der Epidermis liegen. Diese letztere enthält neben den äußerst spärlichen braunen Granula keine blauen.

Turnbullreaktion nichts Neues. Epidermis frei.

Silberreaktion negativ.

In den gefärbten Schnitten imponiert ein etwas stärkerer Grad von zelliger Infiltration. Das Blutpigment läßt sich auch beim Absuchen mit der Immersion nirgends mehr feststellen.

Untersuchung eines mehrere Monate alten Blutextravasates in der Haut des Unterschenkels bei einem 25jährigen, an urticariellem hämorrhagischen Exanthem leidenden Patienten.

Klinisch handelt es sich um einen etwa linsengroßen, scharf umschriebenen, blauroten Fleck unter etwas atrophisch schuppender Haut.

In den Nativschnitten erkennt man regellos über die ganze Breite der Cutis zerstreute Häufchen und Züge von gelblichem Pigment. Dasselbe besteht aus kleinen und größeren polymorph gestalteten Körnern sowie auch aus mehr rundlichen und nicht selten großen Kugeln von goldgelber Farbe. Die Pigmentansammlungen sind nirgends beträchtlich. Eine diffuse Infiltration des Gewebes und auch Zeichen von frischen Blutungen fehlen vollständig.

Die gefärbten Schnitte ergeben eine Epidermis von normaler Breite und mit normalen, stellenweise vielleicht etwas hypertrophischen Zellelementen. In der Basalschicht liegt eine mittlere Menge feinkörnigen Pigmentes. Die Cutis ist zu beiden Seiten des Schnittes normal, in der Mitte dagegen, und zwar dort, wo die reichlichsten Blutpigmentablagerungen sich finden, treten die Zeichen einer diffusen Sklerosierung zutage, indem hier die normalen kollagenen Bündel ersetzt sind durch ein Fasersystem mit zahlreichen spindelförmigen Bindegewebszellen und bald mehr diffus zerstreuten, bald um die Gefäße gehäuften Rundzellen. Stellenweise findet man kleinere Herde eines noch jungen, sprossenden, an Capillaren reichen Granulationsgewebes, welches zahlreiche Plasmazellen und reichliche Mengen von Pigment enthält. Das Pigment ist sozusagen ausschließlich in Zellen eingeschlossen, bald sind es die spindeligen, häufig durch ihren Inhalt kolbenförmig angeschwollenen Bindegewebszellen, bald sind es rundliche Elemente, von denen einzelne sicher Leukocyten darstellen, andere als Bindegewebszellen gelten müssen, wobei Übergänge zu den Plasmazellen in die Augen fallen. Solche Bilder finden sich besonders in den kleinen Granulationsknötchen. Ob auch freies Pigment vorkommt, läßt sich wiederum mit Sicherheit nicht entscheiden, doch erscheint es auch hier wahrscheinlich.

Berlinerblau-Reaktion: Die Reaktion stellt sämtliche goldgelben Pigmentkörnchen in blauer Farbe dar. Der Gehalt des Gewebes an solchen erscheint



jetzt noch viel reichlicher. Vielerorts reicht die cutane blaugefärbte Pigmentinfiltration bis in unmittelbare Nachbarschaft an die Epidermis heran. Diese selbst ist aber in ihrer ganzen Ausdehnung in allen Präparaten vollständig frei von blauen Granulis. Im Gegensatz dazu bietet sich in den Chromatophoren des Papillarkörpers ein höchst bemerkenswertes Bild. Man sieht nämlich häufig in solchen Zellen, welche natives braunes Pigment führen, dieselben blau gefärbten Schollen wie an den übrigen Stellen des Schnittes. Der Befund entspricht vollständig den Bildern in tätowierter, chromatophorenreicher Haut.

Zusammenfassung: Durch Extravasation (oder experimentelle Injektion) von Blut kommt es teilweise zu einem Zerfall der roten Blutkörperchen, unter Imbibition der Umgebung mit dem Farbstoff. Ein Teil der Blutkörperchen sintert zusammen, und in den auf diese Weise entstehenden amorphen scholligen Massen erscheint ein goldgelbes, scholliges Pigment, das die Eisenreaktion gibt. Das Pigment wird allmählich von den Zellen des Bindegewebes phagocytiert, so daß es schließlich nirgends mehr frei angetroffen wird. Es findet sich auch in den natürlichen Chromatophoren neben dem normalen Pigment, das die Eisenreaktion nicht gibt.

Eine Aufnahme von Blutpigment in die Epidermiszellen findet nicht statt. Nur in einem einzigen Präparat lagen an einer einzigen Stelle anscheinend in den Intercellularspalten blaugefärbte Körnchen.

Vor kurzem hat Masson einen Fall von Radiodermatitis veröffentlicht, bei welchem sich sowohl im Papillarkörper als auch in der Basalschicht der Epidermis reichlich Körnchen fanden, welche positive Eisenreaktion gaben. Masson zieht daraus den Schluß, daß zwischen den Zelleinschlüssen der cutanen und epithelialen Zellen direkte funktionelle Beziehungen bestehen, und daß als Regulatoren für diese Beziehungen die Melanoblasten der Epidermis angesehen werden müssen. In gleicher Weise wie für den Blutfarbstoff müßten die Verhältnisse auch für das Pigment angenommen werden, also in dem Sinne, daß durch Vermittlung von Melanoblasten eine Aufnahme von farblosen Pigmentstoffen aus der Cutis in die Epidermiszellen und andererseits eine Abgabe von Pigment aus den Epidermiszellen nach der Cutis vor sich gehen würde.

Ich möchte im Anschluß hieran ganz kursorisch über das Resultat einer großen Zahl von Untersuchungen bei Dermatitis nach Röntgen- und Radiumbestrahlungen berichten, in welchen ich mit äußerster Sorgfalt nach den Methoden von Perls und Tirmann und Schmelzer nach Eisen geforscht habe. Mit Ausnahme ganz vereinzelter, mehr zufällig als gesetzmäßig ins Krankheitsbild hineinpassender Blutungen habe ich nie — weder in den früheren Stadien noch in den Endstadien der Radiodermatitis-Körnchen mit positiver Eisenreaktion gefunden. Die Epidermis fand ich jedenfalls stets frei von eisenhaltigem Pigment.

In der Literatur finden sich nun allerdings Angaben (so bei Holzknecht, Bergonié, Gassmann), daß die braune Farbe bei Früherythemen auf einer Imbibition der Epidermis mit ausgetretenem Blutfarbstoff beruht. Bergonié beschreibt die Einlagerung von Hämosiderinkrystallen in die Epidermiszellen. Ich selbst habe bisher nicht Gelegenheit gehabt, histologische Bilder aus diesem Stadium zu sehen. Bei Frühpigmentationen, die 10—14 Tage nach der Bestrahlung schon aufgetreten waren, konnte ich nur reichlich natives Pigment finden, nie aber positive Eisenreaktion erhalten.



Ich glaube darum daran festhalten zu dürfen, daß eine Resorption von Blutfarbstoff durch intakte Epidermiszellen nicht zur Norm gehört, und daß dort, wo sie doch vorkommt, besondere Umstände, vielleicht eine Schädigung der Epidermiszellen, vorliegen. In diesem Sinne möchte ich auch den Befund von Masson deuten, ohne seiner interessanten Schlußfolgerung näherzutreten. Die Resorption von Blutfarbstoff scheint mir allerdings nicht die geeignete Grundlage zu sein, um darauf eine Theorie über das Wechselverhältnis von Sekretion und Resorption zwischen den Pigmenztellen der Cutis und den Melanoblasten der Epidermis aufzubauen.

Phagocytose von Melanin.

Die Erscheinung der Phagocytose der Bindegewebszellen muß ganz unabhängig von anderen Betrachtungen den Gedanken nahelegen, daß auch ihrer Pigmentierung ein ähnlicher Vorgang zugrunde liegt. Die Pigmentation zahlreicher Gewebe bei ausgedehnter Melanosarkomatose ist dem Pathologen eine geläufige Erscheinung, auch Pigmentierungsvorgänge in Lymphdrüsen im Bereich pigmentreicher Haut sind schon wiederholt beschrieben worden (Riecke, Jadassohn, Schmorl). Das Pigment findet sich dabei körnchenförmig in den normalen Zellen des Bindegewebes, des Drüsenparenchyms, in den Endothelien usw. In der Regel wird diese Pigmentierung auf die Phagocytose präformierten Pigmentes durch die Gewebszellen zurückgeführt, allein die Ansichten der Autoren gehen noch sehr weit auseinander. So erklärt M. B. Schmidt die Pigmentierung durch Aufnahme gelösten reduzierten Melanins, das in den Zellen oxydiert und niedergeschlagen wird.

Matsunaga dagegen konnte mit der Dopareaktion die Anwesenheit von Oxydase in allen pigmentierten Zellen feststellen und betrachtet darum die Pigmentierung als autochthon, bedingt durch eine Überschwemmung der Gewebe mit Oxydase (ich werde auf diese Ansichten und ihre Begründung noch zurückkommen).

Der Vorgang der Pigmentphagocytose ist demnach noch unklar und umstritten. Eine Aufklärung ist nur auf experimentellem Wege möglich. Es bieten sich dabei zwei Wege dar.

Der erste ist der physiologische und besteht darin, an Stellen, wo kein Pigment vorhanden ist (albinotische Haut) pigmentbildende Epidermiszellen zu verpflanzen und zu prüfen, ob nun auch im Bindegewebe Pigment auftritt. Einen solchen Weg hat seinerzeit Karg bei seinen Transplantationsversuchen eingeschlagen. Allein gerade die große Kontroverse, welche sich an die Kargsche Arbeit angeschlossen hat, und besonders auch die völlig entgegengesetzten Schlußfolgerungen, zu denen bei Wiederholung der Versuche Loeb gelangte, beweisen, wie außerordentlich widerspruchsvoll dieser experimentelle Weg ist. Es ist in der Tat vollständig unmöglich, Epidermis und Cutis voneinander zu isolieren, und stets muß darum mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei der Abtragung eines Epidermislappens auch ein mehr oder weniger



ausgedehnter Teil des Papillarkörpers (Papillenspitzen), mit den darin enthaltenen Chromatophoren, mitgenommen wird.

Der zweite Weg besteht darin, natürliches oder synthetisch dargestelltes Melanin künstlich der Cutis einzuverleiben und darin sein weiteres Schicksal zu verfolgen. Die folgenden Untersuchungen beweisen, daß auf diese Weise das Problem wenigstens nach einer Seite hin eine klare und unzweideutige Lösung erfährt.

Die Hauptschwierigkeit dieser Versuche bildet die Herstellung des Versuchskörpers. Trotz einer außerordentlich großen, durch hervorragende Physiologen und Chemiker geleisteten Arbeit (ich erwähne die Namen von Fürth, Neuberg, Salkowsky) ist die Reindarstellung von Melanin noch immer ein ungelöstes Problem. Seine genaue chemische Konstitution ist darum noch unklar und nur durch eine Anzahl zur scharfen Charakterisierung völlig ungenügender Eigenschaften beleuchtet. Alle Methoden, welche das Pigment, sei es durch hydrolytische Spaltung der Gewebssubstanzen (Haare, Tumorgewebe) mit starken Säuren oder durch langdauernde Extraktion mit Alkalien oder durch Verdauung mit Eiweiß abbauenden Fermenten (Pepsin, Trypsin) darstellen, haben zu Produkten geführt, deren Analyse zwar eine rohe Übereinstimmung zeigt, in den einzelnen Punkten aber, z. B. im Schwefelgehalt, noch weit auseinandergehen. Man hat gerade aus dem wechselnden Schwefelgehalt auf eine gewisse Variabilität des Melanins je nach seiner Färbung geschlossen (Berdez und Nencki). Es ist aber viel wahrscheinlicher, daß, sei es der gesamte Schwefelgehalt oder nur ein Teil desselben, durch das Vorhandensein von Verunreinigungen bedingt wird, welche zu den Eiweißabbauprodukten gehören und durch ihre dem Melanin verwandten Eigenschaften nur sehr schwer von diesem zu trennen sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der Schwefel dereinst gänzlich aus der Formel des Pigments verschwinden wird. (Salkowsky betrachtet allerdings demgegenüber in einer neueren Arbeit den Schwefel wieder als einen konstanten Baustein des Pigmentes.) Unter den beschriebenen Methoden ist diejenige von Gortner eine der am wenigsten eingreifenden, welche, wie aus den sehr sorgfältigen Arbeiten dieses Autors hervorgeht, zu relativ konstanten Produkten führt. In neuerer Zeit ist von Salkowsky ein verbessertes Verfahren angegeben worden, welches einen weiteren Fortschritt darzustellen scheint, mir aber zur Zeit der Versuche nicht bekannt war.

Die Methode von Gortner besteht darin, daß dunkle Schafwolle durch mehrstündiges Kochen mit 2proz. Natronlauge aufgeschlossen wird. Nach Filtrieren der dunkeln Flüssigkeit fällt man mit konzentrierter Salzsäure aus, dekantiert, wäscht mit 1proz. Salzsäure, löst mit kochender $^1/_{20}$ normal Salzsäure, fällt nochmals mit 1proz. Salzsäure, löst den Niederschlag in konzentrierter Essigsäure und dialysiert gegen destilliertes Wasser. Der Rückstand wird im Wasserbad



eingedampft, getrocknet und hierauf am Rückflußkühler noch mit Schwefelkohlenstoff, Alkohol und Äther extrahiert. Die Dauer der Alkaliextraktion und die Konzentration des Alkalis sind nach Gortner von wesentlichem Einfluß auf Konstitution (Schwefelgehalt) und Eigenschaften (Löslichkeit in verdünnten Säuren) des Produktes.

Ich benützte als Material Pferdehaar, Tumorgewebe eines Hippomelanoms und eines Nävomelanoms. Entgegen den Angaben von Gortner fällte ich das Pigment nicht durch Ansäuren mit 1 proz. Salzsäure, sondern durch sorgfältige Neutralisation. Der Niederschlag ließ sich dabei gut dekantieren, und ich konnte beobachten, daß nach Wiederholung des Verfahrens stets vor der Fällung des Pigmentes schwefelhaltige Verunreinigungen ausfielen. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf Pferdehaarmelanin; die anderen Melanine stimmen in ihren Eigenschaften mit diesen überein.

Das gewonnene Pigment stellt in trockenem Zustand einen schwarzbraunen, amorphen Körper dar. Es hat die Eigenschaft einer schwachen Säure und ist in Alkalien gut und prompt löslich. Bei vorsichtigem Ansäuren fällt es in der Nähe des isoelektrischen Punktes aus (in der Mitte zwischen dem Umschlagpunkte von Methylorange und Neutralrot). Bei weiterem schwachem Ansäuren geht es in kolloidale opalisierende Lösung, bei stärkerem Ansäuren fällt es wieder aus. Durch 1 proz. Salzsäure wird es prompt gefällt. In konzentrierten Mineralsäuren, H_2SO_4, HCl, HNO_3, geht beim Kochen eine Spur in Lösung.

In einer Lösung, deren H-Ionenkonzentration derjenigen der Gewebssäfte entspricht, ist das Pigment etwas löslich. Es löst sich auch teilweise in menschlichem und tierischem Blutserum auf. Die einzelnen dargestellten Pigmente zeigten darin Unterschiede. Die Lösung ist braunschwarz, klar und läßt sich durch Pasteurkerzen filtrieren. Bei schwachem Ansäuren fällt das Pigment in Form eines stark wasserhaltigen Gels aus. (Die Löslichkeit des Melanins in Serum möchte ich besonders hervorheben, da sie für die Erklärung der natürlichen Verhältnisse von prinzipieller Bedeutung ist.)

Das Pigment ist unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von konzentrirter Essigsäure und Ameisensäure. Es ist nicht dialysierbar. Durch Reduktion mit Natriumhydrosulfit hellt die Melaninlösung auf, bei Durchleitung von Luft, aber auch beim bloßen Alkalisieren nimmt sie wieder ihren früheren Farbenton an. Durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd oder mit anderen Oxydationsmitteln, in alkalischer Lösung, geht beim Kochen sofort, in der Kälte im Verlauf von Tagen, die schwarzbraune Farbe in ein bräunliches Gelb über. Eine weitere Oxydation findet auch bei wochenlangem Einwirken von Wasserstoffsuperoxyd (in alkalischer Lösung) nicht statt. Aus der gelben, etwas opalisierenden Lösung läßt sich durch vorsichtiges, tropfenweises Ansäuren zunächst ein gelbbräunlicher Schlamm ausfällen, der in allen Lösungsmitteln unlöslich erscheint, und hierauf, bei weiterem Ansäuren aus der nunmehr klaren, kanariengelben Lösung ein gelber, feinflockiger Niederschlag, der sich in seinen Eigenschaften verhält wie das primäre Melanin.

Da in dem dargestellten Melanin ein Präparat von geringer Reinheit vorlag, habe ich zum Vergleich und zur gleichzeitigen Kontrolle ein rein dargestelltes, künstliches Melanin verwendet. Als solches benützte ich Dopamelanin. Ich wählte diesen Körper in erster Linie darum, weil unter allen künstlichen Melaninen das Dopamelanin dem echten Melanin am nächsten stehen dürfte. Dafür bürgt vor allem die, auf Dopa in so außerordentlich spezifischer Weise eingestellte Oxydase, durch deren Vermittlung das physiologische Melanin entsteht. Bekanntlich sind alle Versuche Blochs gescheitert, einen zweiten Reaktionskörper zu finden, und selbst geringfügige Veränderungen am Dopamolekül hatten schon ein Negativwerden der Reaktion zur Folge.



Die Darstellung des Dopamelanins war folgende: 1,5 g Dopa wurden in 300 ccm heißen Wassers aufgelöst, hierauf 4 Tage lang Luft durchgeleitet. Es entsteht dabei eine braunschwarze opalescierende Färbung. Beim Kochen über dem Wasserbad fällt ein schwarzes, amorphes Pulver aus. Dieses wird abfiltriert, mit heißem destilliertem Wasser, welches mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure angesäuert ist, gewaschen, hierauf mit Alkohol und Äther extrahiert, am Schlusse in verdünnter Natronlauge gelöst und gegen destilliertes Wasser dialysiert. Das Dialysat wird eingedampft und getrocknet. Eine ergiebigere Ausbeute erhält man, wenn man das Dopa statt in destilliertem Wasser in Sodalösung der Oxydation aussetzt und das gebildete Pigment durch verdünnte Salzsäure fällt. Ich habe auch auf diese Weise Dopapigment gewonnen. Ein Teil wurde mir von Dr. Labouchère, dem chemischen Assistenten der Klinik, gütigst zur Verfügung gestellt.

Die Eigenschaften des Dopamelanins gleichen in hohem Maße denjenigen des aus vitalem Material gewonnenen Melanins. Es ist leicht löslich in Alkalien, schwach löslich in Säuren, unlöslich in neutralem und destilliertem Wasser sowie in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Essigsäure und Ameisensäure. Der Ausflockungspunkt entspricht demjenigen des natürlichen Melanins. Im Blutserum ist es noch viel leichter löslich wie das natürliche Pigment, vielleicht darum, weil es frei von störenden Verunreinigungen ist. Durch Oxydation mit H_2O_2 entsteht ein gelber Körper mit den Eigenschaften eines Melanins.

Eine weitere Übereinstimmung beider Pigmente möchte ich der Vollständigkeit halber erwähnen, d. i. das Entstehen von Pyrroldämpfen beim Erhitzen auf dem Tiegeldeckel (Rotfärbung eines in Salzsäure getauchten Fichtenholzspanes). Dieser letztere Umstand beweist, daß der Nachweis von Pyrrolkörpern noch keineswegs einen verbindlichen Schluß auf die Pigmentmuttersubstanz zuläßt, da ja in unserem Falle das Dopa mit dem Pyrrolring nichts zu tun hat und dieser somit erst beim Vorgang der Oxydation und Kondensation sich bildet.

Ich bin etwas ausführlicher auf die Eigenschaften der von mir verwendeten Melanine eingegangen, weil ihre Kenntnis für die Auffassung der natürlichen Vorgänge nicht belanglos ist. Durch den Hinweis auf den weitgehenden Parallelismus zwischen Dopamelanin und dem natürlichen möchte ich die Berechtigung ihrer vergleichsweisen Anwendung betonen, ohne aber eine Meinung bezüglich ihrer wirklichen Verwandtschaft auszusprechen. Die neuesten Arbeiten von Salkowsky und seinen Schülern zeigen, daß es chemisch unmöglich ist, selbst anscheinend ganz verschiedene Melanine wie Tumormelanin und Abnützungspigment auseinanderzuhalten (Brahn und Schmidtmann), so daß wir die bisher bekannte Charakteristik eines Melanins nur als den Ausdruck einer wenig spezifischen Gruppeneigenschaft ansprechen und uns vor Identifikationen hüten müssen.

Bei den Versuchen mit Melanin habe ich ausschließlich die Technik der intradermalen Injektion angewendet, und das weitere Schicksal des einverleibten Melanins durch Monate und Jahre verfolgt.

1. Versuch: Pat. A. P. In Behandlung wegen Tuberculosis cutis. Am 11. III. 1919 Intradermale Injektion in die linke stark pigmentierte Gesäßhälfte.

1. Suspension von 1. Pferdehaarmelanin in physiologischer Kochsalzlösung,
2. Hippomelanin „ „ „
3. Dopamelanin „ „ „
4. Tusche „ „ „
5. Zinnober „ „ „

Pferdehaar und Dopamelanin sind dabei teilweise in Lösung gegangen.

20. III. Sämtliche Injektionsstellen sind als bläuliche Flecke erkennbar. An den Injektionsstellen 1 und 2 besteht merkliche Infiltration. 28. V. sämtliche In-



jektionsstellen erscheinen immer noch als blaue Flecke. Excision sämtlicher Stellen, d. i. $2^1/_2$ Monate nach der Injektion.

1. Pferdehaarmelanin: In der Mitte der Schnitte liegt ein ausgedehnter melanotischer Herd. Derselbe reicht unmittelbar von der Basis der Epidermis bis hinab an die Grenzen zwischen Cutis und Subcutis. Das Pigment liegt z. T. in kleineren und größeren Schollen frei in den Gewebsspalten, zum größten Teil aber ist es in Zellen eingeschlossen. Die Zellen entsprechen morphologisch den normalen Elementen des Bindegewebes. Sie sind im Papillarkörper unregelmäßig polymorph, in den tiefen Partien der Cutis mehr spindelförmig, an den Orten mit reichlichem Pigmentgehalt klumpig. Stellenweise sind sämtliche Zellen pigmenthaltig mit Ausnahme der epithelialen Elemente und der Endothelien. Die reichlichsten Pigmentanhäufungen finden sich in der Umgebung der Capillaren und in den adventitiellen Scheiden fast sämtlicher Gefäße. Reichliches Pigment findet sich auch in den bindegeweblichen Hüllen von Haarbälgen und Schweißdrüsen.

Das Pigment tritt in Form scharf umschriebener kleiner Körnchen und stäbchenförmiger Gebilde auf und gleicht in gewissem Grade den Pigmentelementen, wie man sie in den Haaren der Menschen und Tiere häufig antrifft. (Das Pigment wurde selbst aus Haaren gewonnen.) Die Pigmentkörnchen sind ungefähr so braun wie das Epidermispigment, etwas brauner als das Pigment in den Chromatophoren der Cutis, welche in den Schnitten in reichlicher Menge vorhanden sind. Die Pigmentkörnchen liegen regellos im Protoplasma der Zellen bis in die äußersten Fortsätze hinein. Die Kerne enthalten kein Pigment.

Überall finden sich im Gewebe größere Pigmentschollen zerstreut, die eigenartig scharf polygonale Konturen besitzen und nichts anderes darstellen als liegengebliebene, unveränderte und ungelöste Pigmentteile so, wie sie sich in der Kochsalzsuspension darstellen. Man vermißt vollständig irgendwelche Zeichen einer geweblichen Reaktion in der Umgebung solcher Fremdkörper, trotz ihrer z. T. beträchtlichen Größe. Im Papillarkörper findet sich eine sehr große Zahl nativer Chromatophoren, deren kugelig-scholliges, gelblichbraunes Pigment sich von den stäbchenförmigen Elementen deutlich unterscheidet. Wir begegnen an den Stellen, an welchen das künstliche Pigment den Papillarkörper erreicht, genau denselben Bildern, wie wir sie in den Tuscheschnitten angetroffen haben, d. h. wir sehen eine große Zahl von Chromatophoren, welche neben ihrem nativen Pigment eine mehr oder weniger große Menge künstlichen, an seiner Stäbchenform erkennbaren Pigmentes aufgenommen haben.

Die Epidermis ist kräftig pigmentiert, aber völlig frei von stäbchenförmigem Pigment. Das Gewebe zeigt noch Spuren einer abgelaufenen Entzündung.

2. Hippomelanin. Das Bild hat mit dem Vorhergehenden einige Ähnlichkeit, nur ist die Zahl der frei im Gewebe liegenden, großen polygonalen, wie Fremdkörper anmutenden Pigmentschollen bedeutend größer. Daneben findet sich aber auch reichliches Pigment in fast sämtlichen zelligen Elementen des Bindegewebes in Form kleinster brauner Körnchen, die vielfach zu großen Schollen agglomeriert sind, so daß der Eindruck einer grobkörmigen Pigmentierung entsteht. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig dieselben, wie sie oben beschrieben wurden. und lassen auch im Papillarkörper das gleichzeitige Auftreten beider Pigmentarten in den Chromatophoren erkennen. Die Unterscheidung der Pigmente ist bereits etwas schwieriger. Entzündliche Veränderungen fehlen. Die kräftig pigmentierte Epidermis zeigt keinerlei Einlagerung fremden Pigmentes, bzw. keine Verstärkung ihres Pigmentgehaltes an Stellen, wo das künstliche Melanin die Oberfläche erreicht.

3. Dopamelanin: Die Pigmentierung der Schnitte ist maximal stark. Man glaubt bei schwacher Vergrößerung ein malignes Melanom vor sich zu haben.



Das Melanin ist durchwegs intracellulär gelagert, es fehlen vollständig die oben beschriebenen großen polygonalen, frei im Gewebe liegenden Pigmentschollen. Die Zellen sind dabei so vollgepfropft mit Pigment, daß man von ihnen nur die Konturen sieht. Ihre Dimensionen haben um das Mehrfache zugenommen. Vielerorts enthalten sämtliche Zellen Pigment mit Ausnahme der Gefäßendothelien, die überall frei sind. Am reichlichsten ist der Pigmentgehalt in der Papillarschicht; einzelne Papillarkörper sind vollständig damit vollgepfropft. Hierbei fällt folgends auf:

I. Eine schmale Zone zwischen Epithel und Pigmenteinlagerung, in welcher die Bindegewebszellen viel spärlicher Pigment führen. Die Zone ist durch den ganzen Schnitt angedeutet und wird auch von den nativen Chromatophoren respektiert, worüber die Randpartien der Schnitte, in welchen kein Dopamelanin liegt, Aufschluß erteilen. Nur an 2 Stellen reicht die Masse des Pigmentes unmittelbar an die Epidermis heran.

II. Die vollständige Pigmentfreiheit der Epidermis und des epithelialen Anteils der Haarbälge sowie auch der Schweißdrüsen. In ihnen findet sich bloß das staubförmige, native Pigment, und zwar ist dieses gerade über den stärksten cutanen Pigmentinfiltraten deutlich vermindert im Vergleich zu den normalen Randpartien. An 2 Stellen finden sich im Epithel vereinzelte, mit Pigment beladene Wanderzellen, vermutlich Leukocyten (2 im Stratum Malpighi und eine in der darüber liegenden Hornschicht).

Trotz des reichlichen Pigmentgehaltes sind keinerlei Zeichen von entzündlicher Reaktion zu finden. Das Pigment tritt auf in Form kleinerer und größerer brauner Körnchen von durchwegs etwas unregelmäßiger Gestalt, vielfach findet man auch größere globoide Schollen. Die Farbe der Pigmentkörner ist braun, entschieden brauner als diejenige des nativen Chromatophoren-Pigmentes. Dieser Unterschied ermöglicht es allein, eine allerdings unsichere Unterscheidung zu treffen zwischen nativem und künstlichem Melanin, welches wiederum in denselben Zellen im bunten Gemisch vereinigt ist. Im Zentrum der Schnitte ist es überhaupt nicht möglich, die natürlichen Chromatophoren als solche zu erkennen.

4. Tusche und 5. Zinnober. Die Bilder entsprechen vollständig den in einem früheren Kapitel beschriebenen, so daß eine Wiederholung unterbleiben kann. Lage und Verteilung der Tusche- und Zinnoberteilchen ist vollkommen dieselbe, wie diejenige der Melaninkörner. In den Chromatophoren kann man ein Nebeneinander von nativem Pigment und Tusch- bzw. Zinnoberkörnern sehr schön beobachten.

Silberreaktion: Im Epidermispigment positiv, im Pigment der nativen Chromatophoren teilweise positiv, d. h. es finden sich neben tuscheschwarzen Körnchen solche, welche bloß leicht dunkel erscheinen. Hippomelanin reagiert nur schwach und ganz ungleich, wirklich schwarze Körper sind nur ganz vereinzelt zu finden, stärker reagiert das Pferdehaarmelanin und am stärksten Dopamelanin, deren Körper fast alle tiefschwarz gefärbt erscheinen.

17. XI. 1919. Excision einer 2. Serie von 5 Pigmentinjektionen, $6^1/_2$ Monate nach der Injektion. Sämtliche Stellen waren noch als deutliche bläuliche Flecke zu erkennen. In den Bildern hat sich nichts Wesentliches verändert, so daß ich mich auf einige ganz kurze summarische Bemerkungen beschränken kann. Beim Hippomelanin und beim Pferdehaarmelanin sind diie Verhältnisse vollkommen identisch. Eine Veränderung des Pigmentes scheint nicht stattgefunden zu haben. Beim Dopamelanin ist der granuläre Zustand der Melaninkörner noch viel regelmäßiger geworden, so daß jetzt, abgesehen von dem immer etwas bräunlichen Farbenton, eine Unterscheidung zwischen künstlichem und nativem Chromatophorenpigment nicht mehr möglich ist.

Die Pigmentgranula sind ziemlich grob, unregelmäßig rundlich, seltener kleinkörnig. Die Körner sind dann häufig zu kleinen Grüppchen vereinigt, so daß wieder der Eindruck einer groben Körnelung entsteht. An einzelnen Stellen findet man auch in der Substanz der kollagenen Balken vereinzelte Pigmentkörner. Besonders an den Rändern der Pigmentinfiltrate macht sich die Neigung des Pigmentes geltend, vorwiegend in den Zellen der adventitiellen Scheiden der Gefäße sich abzulagern. Epidermis und epitheliale Gebilde der Cutis sowie auch Endothelien sind frei von Pigment.

Die Silberreaktion ist positiv beim Dopamelanin und beim nativen Pigment, schwächer positiv beim Hippomelanin und beim Pferdehaarmelanin. In ersteren Fällen sind fast alle Granula tief kohlenschwarz verfärbt, im letzteren zeigen sie zumeist nur einen schmutzig-braunschwarzen Farbenton.

22. III. 1921. Excision zweier alter Injektionsstellen vom 6. IV. 1919 also annähernd 2 Jahre alt. Die eine enthält Dopamelanin, welches in wässeriger, leicht alkalischer Lösung eingespritzt worden war, die andere eine Aufschwemmung von Melanin aus einem Nävomelanom der Conjunctiva in physiologischer Kochsalzlösung. Beide Stellen waren als schwache bläuliche Flecke eben erkennbar.

1. Dopamelanin: Im Schnitt erscheint eine vollständig normale Haut. Man erkennt aber bei genauerem Zusehen, daß in der Cutis zerstreut noch zahlreiche Pigmentzellen liegen, zumeist vereinzelt oder in kleinen Gruppen, nirgends mehr gehäuft. In der Regel liegen sie in der Nähe der Gefäße, viel seltener mitten im Gewebe drin. Die Zellen enthalten ein gelblichbraunes, globoides Pigment in mittlerer Menge, so daß stets der Kern deutlich erkannt werden kann. Die einzelnen Granula sind ganz außerordentlich regelmäßig, typisch pseudoglobär; häufig erscheinen sie etwas blasser als in den früheren Präparaten, und dann bemerkt man eine deutliche Lichtbrechbarkeit, indem die Granula beim Senken des Tubus etwas dunkler, beim Heben leuchtend hell erscheinen. Die pigmentierten Zellen unterscheiden sich jetzt in gar nichts von den nativen Chromatophoren, welche, wie man mit Sicherheit an den von Dopapigment freien Rändern des Präparates erkennen kann, in spärlicher Menge im Papillarkörper liegen. Die Hauptmassen des künstlichen Pigmentes finden sich in den oberen Partien des Stratum reticulare und im Stratum papillare. Die Epidermis zeigt nichts Besonderes. Die Silberreaktion ist sowohl beim nativen wie beim Dopamelanin positiv. Auffallend ist die Erscheinung, daß unter den Granula der nativen Chromatophoren eine große Anzahl die Reaktion nicht gibt.

2. Augentumormelanin: Die Verhältnisse sind ähnlich wie beim Dopamelanin. Das Pigment ist noch spärlicher vorhanden als dort, in Form kleiner, ziemlich distinkter Körnchen.

Silberreaktion: Im epithelialen Melanin positiv, im Chromatophorenmelanin teilweise positiv, im Tumormelanin schwach und nur auf einzelne Körnchen beschränkt.

Zusammenfassung der Beobachtungen.

Bei Injektion von künstlich dargestelltem (Dopamelanin) oder auf chemische Weise isoliertem, natürlichem Melanin (Pferdehaarmelanin, Hippomelanin und Nävomelanin) erfolgt eine Aufnahme des einverleibten Melanins in Elemente der Cutis und eine Speicherung, welche einen Zeitraum von 2 Jahren überdauert. Dabei wird das Melanin zu einem Teil in den Gewebslücken eingelagert, zum größten Teil aber von den Gewebszellen aufgenommen. In älteren Präparaten findet sich



überhaupt nur intracelluläres Pigment. An der Pigmentphagocytose beteiligen sich sämtliche Elemente des Bindegewebes mit Ausnahme der Gefäßendothelien. Die mit nativem Pigment erfüllten Chromatophoren nehmen das fremde Pigment ebenso leicht auf wie die übrigen Zellen des Bindegewebes. Das Pigment findet sich in Form 1. amorpher, unregelmäßiger Splitter und Körner (Hippomelanin), 2. winziger Stäbchen (Pferdehaarmelanin) und 3. als rundliche, globoide Schollen, ähnlich dem natürlichen Pigment der cutanen Pigmentzellen (Dopamelanin).

Das Dopamelanin in 2 Jahre alten Präparaten ist morphologisch vollständig mit dem Chromatophorenmelanin identisch. Eine Unterscheidung zwischen beiden ist jetzt überhaupt nicht mehr möglich. Wir können im wahren Sinne des Wortes von künstlichen Chromatophoren sprechen.

Die Epidermis sowie auch die epithelialen Gebilde der Cutis sind stets frei von fremdem Pigment angetroffen worden, auch an solchen Stellen, wo die cutanen Papillen in intensivster Weise Pigment führten. Nur ein einziges Mal wurden pigmentierte Wanderzellen, vermutlich Leukocyten angetroffen, und zwar sowohl in der Stachelschicht als auch in der Hornschicht. Eine Beeinflussung der natürlichen Pigmentierung der Epidermiszellen war nirgends festzustellen. In einem Präparate wurde sogar eine Verminderung beobachtet.

Während das reine Dopamelanin reaktionslos vertragen wurde, zeigten sich bei der Injektion der übrigen Melanine in einzelnen Fällen Entzündungserscheinungen, welche zu einem chronischen Vernarbungsprozeß führten. Es erscheint wahrscheinlich, daß Verunreinigungen (Eiweißabbauprodukte) und nicht das Pigment die Veranlassung dazu gegeben haben.

Die Silberreaktion war zu jeder Zeit an allen Pigmenten, sowohl den künstlichen wie den natürlichen, positiv. Am stärksten reagierten die Präparate mit Dopamelanin, und zwar auch nach 2 Jahren, während Hippomelanin und Pferdehaarmelanin einen geringeren Reaktionsgrad aufwiesen, der allerdings in bezug auf die einzelnen Granula in den Präparaten außerordentlich verschieden war.

2. Versuch. Frau A. E. in Behandlung wegen Lupus vulgaris. Auf der Haut besteht eine alte, vor über 10 Jahren aufgetretene Vitiligo. Intradermale Injektion in das Zentrum vitiliginöser Flächen von

1. klarer, tiefblauschwarzer Lösung von Dopamelanin in schwach alkalischem Wasser,

2. Aufschwemmung von Melanin aus einem Conjunctivalmelanom in physiologischer Kochsalzlösung.

27. III. 1919. I Excision nach 6 Monaten. Klinisch bildet die Injektionsstelle des Dopamelanins eine kaum sichtbare bläuliche Verfärbung, während das Tumormelanin als tief blauschwarzer Fleck erscheint.



1. **Dopamelanin:** In den mittleren Partien der Cutis liegt spärliches Pigment, sowohl im Stratum reticulare als auch in geringerem Grade im Stratum papillare. Durch Silbernitrat läßt es sich schwärzen und tritt dann viel deutlicher hervor. Das Pigment liegt ausschließlich in den normalen Zellen des Bindegewebes, nirgends ist es frei anzutreffen. Es handelt sich zumeist um spindelige, oft langgestreckte oder auch mehr rundliche Elemente, welche häufig in der Nähe der Gefäße liegen. Die Pigmentzellen des Papillarkörpers fallen auf durch ihren viel polymorpheren Charakter. Man findet hier neben spindelförmigen Zellen häufig auch ganz unregelmäßig gestaltete, nicht selten, verzweigte, sternförmige, aber auch eigentümlich dreieckige Gebilde, ganz ähnlich wie man das bei kräftigen Hautpigmentierungen zu sehen gewohnt ist. **Man hat den Eindruck, echte Chromatophoren vor sich zu sehen.** Aber nicht nur die Form der Zellen, auch das Aussehen der Pigmentgranula entspricht vollkommen den natürlichen Verhältnissen. Es handelt sich um kleinere und größere, globoide Schollen, welche mehr oder weniger regelmäßig das Protoplasma der Zellen erfüllen, ähnlich z. B. der Granulierung der eosinophilen Leukocyten. Die Farbe ist braungelb, vielleicht etwas dunkler und bräunlicher als diejenige des natürlichen Pigmentes, allein auch bei diesen bestehen, wie man sich bei der Durchmusterung zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Hautstellen überzeugen kann, ziemlich weitgehende Unterschiede, sowohl bezüglich der Intensität der Färbung als auch des Charakters der Farbe. In der Cutis keine Spur von Entzündungserscheinungen. **Die Epidermis ist vollständig frei von Pigment,** auch in den versilberten Schnitten findet sich kein einziges schwarzes Korn.

2. **Tumormelanin:** In der Cutis liegt ein mächtiges Pigmentinfiltrat. Das Pigment liegt nirgends frei, sondern ausschließlich in Zellen eingeschlossen. Meist handelt es sich um langgestreckte, spindelige Elemente; häufig sind die Zellen angeschwollen durch einen übergroßen Gehalt scholliger Pigmentmassen und erscheinen dann mehr klumpig. In der ganzen Cutis zerstreut finden sich kleinere und größere Granulationsknötchen mit reichlichen Riesenzellen, die teilweise Pigment enthalten, teilweise pigmentfrei sind. Nicht selten sieht man Zellen, die ganz nach dem **Langhans**schen Typus gebaut sind. Das Pigment ist braungelb, in dichteren Massen dunkelbraunschwarz. Es besteht aus zumeist kleinen, mehr oder weniger distinkten Granula, welche häufig wieder in Grüppchen liegen. Im Gegensatz zum Dopamelanin sind die Körnchen kleiner und unregelmäßiger geformt. Im übrigen bestehen keine prinzipiellen Unterschiede. Epidermis und Haarbälge frei von Pigment.

Silberreaktion kräftig positiv beim größten Teil der Granula.

II. **Excision nach 13 Monaten.**

1. **Dopamelanin** (bläulicher Fleck). Die Verhältnisse sind dieselben geblieben wie im Präparat vom 6. Monat. Der Pigmentreichtum ist ein relativ sehr spärlicher. Das Pigment liegt ungefähr an demselben Orte und in denselben Zellen, und der Eindruck, daß eine natürliche Pigmentierung vorliege, ist wiederum überzeugend. **Auch bei größter Skepsis lassen sich morphologisch keine Unterschiede gegenüber normalen Chromatophoren feststellen.** Höchstens kann man auf den etwas bräunlicheren Farbenton hindeuten. Epidermis frei von Pigment.

Silberreaktion kräftig positiv in allen Granula.

Epidermis frei von Pigment.

2. **Tumormelanin** (bräunlicher Fleck). Im Gegensatz zu den früheren Verhältnissen sind die entzündlichen Veränderungen bis auf kleine narbige Reste verschwunden. Das Pigment liegt jetzt reaktionslos in den Zellen des Bindegewebes, immer noch in Form unregelmäßiger, kleinerer und größerer Körner. Die



Ähnlichkeit mit dem Dopapigment und damit auch mit dem nativen Pigment der Chromatophoren ist eine größere. Die Pigmentzellen werden häufig begleitet von Mastzellen, besonders in der Umgebung kleinerer Gefäße. Die Mastzellen enthalten selbst nie Pigment. Die Epidermis und Haarbälge frei von Pigment.

Silberreaktion: Positiv in allen Körnern. Auffallenderweise erscheinen die Körner vielfach durch die Silberschwärzung schwarz konturiert, was nicht durch eine stärkere Lichtbrechung zu erklären ist, da eine solche nicht besteht. Es scheint sich demnach um eine Oberflächenreaktion zu handeln, welche nicht das ganze Pigmentkorn betrifft.



Abb. 2. Vitiligohaut mit künstlichen Chromatophoren (nach Injektion von Dopamelanin).

Zusammenfassung.

Bei einem Fall von Vitiligo, in welchem schon seit Jahren die Haut frei von Pigment gewesen ist, wird künstlich injiziertes Pigment (Dopamelanin und Nävomelanin) von Bindegewebszellen phagocytiert und durch 13 Monate gespeichert. Morphologisch stellt sich das Dopamelanin dar in einer Form, welche derjenigen des natürlichen Chromatophorenmelanins vollständig entspricht. Das Tumormelanin erscheint etwas feinkörniger, im übrigen bestehen aber keine prinzipiellen Unterschiede. Die durch die Pigmentinjektion erzeugten Pigmentzellen gleichen vollständig den natürlichen Chromatophoren, und zwar besonders auch im Papillarkörper, wo dieselben die



für Chromatophoren charakteristische polymorphe Gestalt besitzen. Epidermis und epitheliale Gebilde der Cutis sowie auch Endothelien verhalten sich dem Pigment gegenüber refraktär und enthielten nie ein einziges Pigmentkorn.

Bei den ersten beiden Versuchen wurde das Pigment fast ausschließlich in ungelöstem Zustande injiziert. Sowohl beim Pferdehaar als auch beim Hippomelanin fanden sich selbst Monate nachher Pigmentkörner, welche durch ihre ganz unregelmäßige splitterförmige Gestalt zweifellos unveränderte Teilchen der Suspension darstellen. Beim Dopamelanin wurden solche Körner nie gefunden, wenn schon die Suspensionsteilchen bei der Injektion denjenigen der übrigen Melanine vollständig entsprochen hatten.

Die erhobenen Befunde lassen die Frage unentschieden, ob das Pigment im Gewebe vor seiner Resorption eine Auflösung erfahren hat, oder ob dasselbe in ungelöstem Zustande durch die Zellen phagocytiert wurde, etwa in der Weise, daß die gröberen Partikel der Suspension zunächst in kleine Teilchen zerfallen wären, welche dann erst in diesem Zustande von den Zellen aufgenommen wurden. Die mehr oder weniger gute Löslichkeit der Pigmente nicht nur in alkalischen Lösungsmitteln, als welches auch der Gewebssaft aufgefaßt werden muß, sondern auch im Blutserum läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß die erste Möglichkeit in unseren Fällen zutrifft. Ich habe eine Entscheidung dieser Frage in den folgenden Versuchen angestrebt, welche mit gelösten Melanin ausgeführt wurden. Ich gebe zunächst die Beobachtungen an Meerschweinchen wieder, weil diese Versuchsserie auf ganz systematische Weise durchgeführt werden konnte, und lasse nachher einige Beobachtungen am Menschen folgen.

Die ersten Phasen der Pigmentresorption beim Meerschweinchen.

Bei zwei weißhaarigen albinotischen Tieren wurden eine größere Zahl von Intradermalquaddeln mit tiefschwarzbrauner, schwach alkalischer (0,1 proz. NaOH) Lösung von Dopamelanin angelegt. Die Injektion erzeugte blauschwarze Infiltrate. Im weiteren Verlauf bildete sich an den meisten Injektionsstellen ein oberflächlicher, nekrotischer Schorf, welcher abgestoßen wurde unter Hinterlassung eines blauschwarzen Fleckens, welcher monatelang bestehen blieb.

1. Excision nach 24 Stunden, blauschwarzer Fleck.

Die ungefärbten Schnitte zeigen eine über weite Strecken sich hinziehende vollständig diffuse, braune Imprägnation sämtlicher Gewebselemente, ohne die geringsten Spuren von corpusculärem Pigment. In der Mitte ist die Oberfläche des Gewebes nekrotisch und durch den Farbstoff tief schwarzbraun gefärbt. An den übrigen Stellen fällt eine besonders starke Färbung der Zell-



kerne auf, sowohl derjenigen der cutanen wie auch der epithelialen Zellen. Man glaubt eine Kernfärbung vor sich zu haben. Die Färbung betrifft auch das Epithel der Haarfollikel und auch die Epidermis. Bei starker Vergrößerung erkennt man zunächst wieder die diffuse Färbung aller Gewebe, daneben sieht man aber doch in einzelnen Zellen bereits Andeutung eines granulären Zustandes des Pigmentes. Es handelt sich dabei sowohl um gewöhnliche Bindegewebszellen als auch um solche, deren Charakter sich nicht definieren läßt (Leukocyten?). In der Peripherie der Pigmentherde nimmt die Intensität der Bräunung allmählich ab, und zwar in auffallender Weise zunächst in den epithelialen Gebilden. Am Rande findet man vollständig farblose Follikel inmitten noch bräunlich gefärbten Bindegewebes.

In mit Hämalaun gefärbten Präparaten nehmen die am stärksten imprägnierten Gewebspartien die Farbe nicht an. Auch die Kerne der Epithelzellen sind rein braun oder in einer eigentümlichen Mischfarbe zwischen braun und blau dargestellt. An der Oberfläche der am stärksten pigmentierten Stellen besteht eine vollständige Auflösung der normalen Gewebsstruktur und Übergang in Nekrose. Letztere wird durch mächtige, tiefbraunschwarze, strukturlose Schollen dargestellt.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutrale 2 proz. Lösung von Silbernitrat: vollständig negativ.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung von Silbernitrat: diffuse Dunkelung sämtlicher mit Farbstoff durchsetzter Gewebselemente bis zu einem tiefbraungelben Farbenton. Die Kerne treten noch deutlicher hervor. Am dunkelsten sind sie in der Basalschicht der Epidermis nahe dem nekrotischen Zentrum und in den in der Nähe der Mitte gelegenen Follikeln. Bei starker Vergrößerung erkennt man einen feinkörnigen schwarzen Niederschlag in den Kernen.

2. Excision nach 5 Tagen: braunschwarzer Fleck mit kleiner, festhaftender Kruste im Zentrum.

In den ungefärbten Schnitten besteht noch dieselbe gleichförmig diffuse Pigmentierung sämtlicher Gewebselemente, welche im Zentrum am stärksten ist und nach den Rändern hin allmählich abnimmt. Im ganzen ist die Pigmentierung erheblich blasser als am ersten Tage. In auffallender Weise sind die epithelialen Gebilde in den Randgebieten vollständig farblos, und nur unmittelbar in der Nachbarschaft des ulcerösen Zentrums zeigt sich noch eine geringe Bräunung sowohl der Epidermis wie der Haarbälge. Im Gegensatz zu den Schnitten vom ersten Tag sind die Zellkerne nicht mehr gefärbt.

Bei starker Vergrößerung sieht man, daß in einer im Gegensatz zum ersten Tag außerordentlich viel größeren Zahl von Zellen der Farbstoff in kleineren und größeren Schollen und Körnern ausgeschieden ist. Es handelt sich ausschließlich um gewöhnliche Bindegewebszellen der Cutis, d. h. um langgestreckte, spindelförmige oder auch unregelmäßig klumpige Zellen, je nach dem Sitz, ob im Papillarkörper oder in den tieferen Partien der Cutis. Eine ähnliche Ausscheidung wie in den Bindegewebszellen beobachtet man auch in den nekrotischen Partien des Schnittes, indem hier größere, schlecht zu differenzierende Gewebszellen erfüllt sind von einer großen Zahl kleinerer und größerer klumpiger, tropfiger, scholliger Pigmentelemente.

In den gefärbten Schnitten erkennt man folgendes:

Das diffus mit Melanin durchsetzte Gewebe zeigt eine auffallend geringe entzündliche Reaktion, in weiten Strecken fehlt sie sogar vollständig. An Orten stärkerer Melaninimprägnation sieht man eine Vermehrung der fixen Gewebselemente sowie eine von den Gefäßen ausgehende zellige Infiltration. Von besonderem Interesse sind die Verhältnisse an der Oberfläche. Im Zentrum der

Schnitte ist die Epidermis vollständig abgestoßen und in einen von Melanin stark gefärbten Schorf verwandelt. Nach den Seiten hin ist die Epidermis durch einen lückenförmigen Spalt blasig abgehoben. Der Spalt ist gefüllt mit zahlreichen Leukocyten und nekrotischen Gewebszellen, welche sämtlich mit mehr oder weniger reichlichem Pigment beladen sind, und zwar sieht man sowohl Zellen, die diffus braun tief gefärbt sind, als auch solche, deren Leib mit braunen Pigmentschollen erfüllt ist. Die abgehobene Epidermis zeigt in ihren Zellen Zeichen beginnender Degeneration. In zahlreichen Epithelzellen findet sich gelblichbrauner Farbstoff in Form großer tropfiger Gebilde. Der Farbstoff liegt im Protoplasma häufig neben Vakuolen. Zuweilen trifft man Hohlräume im Epithel an, welche große, tropfige, tief gefärbte Schollen enthalten. Zwischen den Epithelzellen finden sich nicht selten Leukocyten mit und ohne Pigment. Über der parakeratotischen Hornschicht liegt eine kompakte aus Leukocyten, Pigment und nekrotischen Gewebsmassen bestehende Kruste. Das gesunde Epithel in der Umgebung der Blase ist vollständig frei von Pigment, obschon im Papillarkörper noch eine intensive Pigmentierung besteht. In den erweiterten Gefäßen des Papillarkörpers liegen zahlreiche, z. T. Pigment führende Leukocyten.

Silberreaktion: 2 Stunden neutral: Bei schwacher Vergrößerung leichte Dunkelung, bei starker Vergrößerung Andeutung von positiver Reaktion in Zellen, die körniges Pigment enthalten. Ganz vereinzelte Pigmentgranula sind bereits braunschwarz bis tiefschwarz gefärbt.

b) Ammoniakalische Lösung: Die Reaktion ist bedeutend stärker wie im gleichbehandelten Schnitt vom ersten Tag. Das diffus pigmentierte Gewebe ist tiefdunkel-braungelb. Ein großer Teil der Granula ist bereits tiefschwarz, doch finden sich noch zahlreiche solche, welche wenig oder gar nicht reagieren, und zwar in buntem Wechsel mit den schwarzen oft in derselben Zelle.

3. Excision nach 10 Tagen: Braunroter Fleck ohne Infiltration mit verdünnter Epidermis im Zentrum.

In ungefärbten Schnitten besteht immer noch eine diffuse Imbibition des Gewebes mit Farbstoff, doch ist dieselbe noch schwächer als am 5. Tag und ganz außerordentlich viel schwächer als am ersten. Die Hauptmasse des Farbstoffes liegt jetzt in Form kleinerer und größerer tropfiger Körner in sozusagen sämtlichen Bindegewebszellen der Cutis von der Epidermisgrenze an bis nach unten in die Subcutis hinein. Die Epidermis selber ist vollständig frei von Pigment und zieht als ein scharf begrenzter, farbloser Streifen über die bräunliche Cutis hinweg. In der Hornschicht findet sich dagegen noch stellenweise Pigment in Form grober, tropfiger, brauner Körnchen. Die Haarbälge heben sich in der gleichen Weise wie die Epidermis durch ihre Pigmentlosigkeit scharf von der Cutis ab.

In den gefärbten Schnitten erkennt man den Rückgang der entzündlichen Erscheinungen, indem sich trotz ausgedehnter Pigmentinfiltration nicht mehr eine Spur von zelliger Reaktion findet. Die Epidermis ist jetzt durchaus wieder normal, etwas verdünnt. Im Zentrum grenzt sie unmittelbar an die sehr intensiv pigmentierte Cutis an. Man sieht dabei häufig einzelne Papillen strotzend mit cutanen Pigmentzellen erfüllt in die Epidermis hineinragen, so daß bei Schrägschnitten die Lagebeziehungen nicht immer auf den ersten Blick klare sind. Bei sorgfältiger Einstellung kann man aber auch hier konstatieren, daß keine Spur von Pigment in den Epidermiszellen enthalten ist. Auch Wanderzellen fehlen. Dasselbe gilt für die in der Pigmentzone gelegenen Haarbälge.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutral: Die Intensität der Reaktion hat gegenüber den Schnitten vom 5. Tag ganz wesentlich zugenommen. Man findet jetzt bereits eine größere



Anzahl intensiv schwarzgefärbter Granula, häufig im Gemisch mit anderen Granula, die gar keine oder fast keine Reaktion zeigen. Das diffus gefärbte Gewebe zeigt höchstens eine geringgradige Dunkelung.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung: Reaktion bedeutend intensiver, fast alle Granula schwarz, nur wenige sind braun gefärbt. Das diffus imbibierte Gewebe ist tiefgelbbraun. Auch bei der Silberreaktion erweisen sich die Epidermis und die epithelialen Gebilde als frei von Pigment.

Excision nach 19 Tagen: Klinisch blauschwarzer, etwas verwaschener Fleck.

In den ungefärbten Schnitten noch immer eine leichte diffuse Durchtränkung fast des ganzen Schnittes. Massenhafte Pigmenteinlagerung in Form kleinerer und größerer Körner und tropfiger Schollen. Man trifft häufig Bilder an, welche an die von Jarisch beschriebenen Verhältnisse in der Conjunctiva des Ochsenauges erinnern. Es sind das große, homogene, vollständig kreisrunde Pigmentkugeln, welche vergesellschaftet liegen mit kleinen, ebenfalls kugeligen Ele-



Abb. 3. Die verschiedenen Phasen bei der Aufnahme gelösten Dopamelanins in Bindegewebszellen. — *a* = diffuse Imbibition von Kern und Protoplasma. *b* = Schollenbildung. *c* = Zerfall der Schollen zu Granula. *d* = regelmäßig granulierte Zellen.

menten. Einzelne Zellen sind im ganzen Bereich ihres Protoplasmas schon gleichmäßig chromatophorenartig granuliert, andere enthalten inmitten der gleichmäßigen Granulierung eine oder einzelne große homogene Kugeln, andere wieder enthalten beide Elemente in buntem Gemisch. Die Epidermis ist vollständig frei von Pigment auch an Stellen, wo sie an intensiv pigmentiertes Bindegewebe angrenzt.

In den gefärbten Schnitten trifft man ähnliche Verhältnisse wie am 10. Tag. Im Zentrum liegt ein kleiner Epitheldefekt mit entzündlich reaktiver Oberfläche. Die benachbarte Epidermis ist verdickt, im übrigen vollständig normal und frei von Pigment. In den am stärksten pigmentierten Teilen fällt auf die große Zahl von oft ganz unförmlich angeschwollenen, zuweilen fast kugeligen Pigment führenden Bindegewebszellen. Frei liegendes körniges Pigment findet sich im ganzen Schnitt nicht, und diese Bemerkung gilt auch für die Schnitte vom 1., 5. und 10. Tag.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutral: Die Reaktion entspricht an Intensität ungefähr derjenigen vom 10. Tag. Man findet neben schwarz reagierenden Granula noch eine sehr ansehnliche Zahl von solchen, welche die Reaktion nicht geben.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung: Die Reaktion ist durchwegs stark positiv. Fast alle Granula sind schwarz, stellenweise tuscheschwarz, nur wenige weisen eine schwächere Reaktion auf. Gänzlich reaktionslose trifft man nur relativ selten, und zwar auffallenderweise in den am stärksten pigmentierten Partien an, offenbar als Ausdruck dafür, daß sich an dieser Stelle immer noch aus dem diffus vorhandenen Farbstoff Granulationsniederschläge bilden. Die am



stärksten reagierenden Granula finden sich stets an solchen Stellen, an welchen kein diffuser Farbstoff mehr vorhanden ist. Nicht reagierende Granula werden hier überhaupt nicht mehr angetroffen.

Excision nach 3 Monaten:

Klinisch verwaschener bläulicher Fleck.

Histologisch: Epidermis atrophisch verdünnt. In der Cutis leichte narbige Veränderungen. Nirgends mehr Anzeichen einer diffusen Pigmentdurchtränkung. Pigment findet sich in spärlicher Menge ausschließlich in normalen zelligen Elementen des Bindegewebes, in Form scholliger brauner Körnchen. Die kollagenen Bündel enthalten kein Pigment mehr, und wo es scheinbar vorhanden ist, handelt es sich um fadenförmige Ausläufer der Bindegewebszellen im Querschnitt.

Silberreaktion in neutralen und alkalischen Silbernitrat kräftig positiv. Negativ reagierende Körner finden sich nicht mehr.

Zusammenfassung.

Der Ablauf der Erscheinungen bei Injektion von Dopamelanin in Meerschweinchenhaut ist folgender: Als erste Folge der Injektion treffen wir eine ausgedehnte, völlig diffuse Infiltration sämtlicher Gewebe mit dem Farbstoff, verbunden mit den Zeichen einer mehr oder weniger ausgesprochenen entzündlichen Reaktion, welche im Zentrum zur Entstehung eines nekrotischen Schorfes führt. Als Ursache für die Reaktion muß nicht das Pigment, sondern vielmehr der nicht unbeträchtliche Alkalinitätsgrad des Lösungsmittels angesehen werden, eventuell auch die starke Dehnung der Gewebe bei der Injektion. Die Pigmentimbibition betrifft sowohl Bindegewebe als auch Epithel, sowohl Protoplasma als Kernsubstanz. Die Kerne erscheinen sogar, besonders im Epithel der Haarbälge, stärker gefärbt, so daß eine Art Kernfärbung, ähnlich einer schlecht gelungenen Safraninfärbung, zustande kommt, Auch die Endothelien sind pigmentiert. In diesem Stadium ist die Pigmentierung vollständig diffus. Man findet nur in ganz vereinzelten Zellen Andeutung von Körnerbildung, indem größere Schollen im Protoplasma auftreten, welche durch farblose Lücken voneinander getrennt sind. Schon nach wenigen Tagen machen sich folgende Erscheinungen bemerkbar:

1. Der vollständige Schwund des Pigmentes in sämtlichen epithelialen Zellen mit Einschluß ihrer Kerne und
2. das reichliche Auftreten von körnigem Pigment in einer sehr großen Zahl von Bindegewebszellen. Die Entzündungserscheinungen sind schon am dritten Tage vollständig verschwunden.

Der Vorgang der Körnerbildung läßt sich überall gut verfolgen. Er besteht im Auftreten anfangs größerer, später immer kleinerer, tropfiger Gebilde im Protoplasma, deren Pigmentgehalt gegenüber demjenigen des diffus gefärbten Gewebes deutlich überwiegt. Gleichzeitig verschwindet die



diffuse Färbung des Protoplasmas. Je ältere Stadien man untersucht, desto kleiner ist die Größe der Pigmentschollen, und desto regelmäßiger wird allmählich das Bild der Pigmentierung.

Die diffuse Pigmentierung der kollagenen Fasern nimmt allmählich an Intensität ab, und es scheint, daß in Verbindung damit eine Vermehrung des Pigmentgehaltes in den Bindegewebszellen stattfindet. In 3 Monate alten Präparaten ist die diffuse Pigmentierung vollständig verschwunden, und es findet sich das Pigment ausschließlich in der Granulaform.

Die Beteiligung der Leukocyten an den Pigmentvorgängen scheint eine ganz unbedeutende zu sein. Am ersten Tage finden sich parallel zu den allgemeinen Entzündungserscheinungen auch eine größere Zahl von Leukocyten, welche in gleicher Weise wie das übrige Gewebe diffus mit Farbstoff imprägniert sind, z. T. bereits eine schollige Ausscheidung desselben aufweisen. Größere Leukocytenhaufen finden sich auch in den Gefäßen und Lymphspalten, häufig in Thromben. Im Bereiche der Blasenbildung sieht man auch eine mehr oder weniger reichliche Durchwanderung von pigmentierten und nichtpigmentierten Leukocyten. Allein diese Erscheinungen sind vergänglicher Natur und hängen wohl ausschließlich mit der nicht dem Pigment zur Last fallenden Entzündung zusammen. Schon nach wenigen Tagen werden, trotz des noch reichlich vorhandenen Pigmentes, jegliche Spuren einer Reaktion vermißt, und auch die Leukocyten sind in den Bildern mit Ausnahme vereinzelter liegengebliebener Exemplare verschwunden.

Was die Pigmentierung der Epidermis anbetrifft, so läßt diese zweierlei Deutung zu. Erstens kann es sich tatsächlich um die Aufnahme von gelöstem Pigment durch normale Epithelzellen handeln, oder aber zweitens, es haben die Epithelzellen in gleicher Weise wie das übrige Gewebe durch die alkalische Flüssigkeit eine Schädigung erfahren, und erst in diesem Zustand ist die undurchdringliche Barriere, welche normales Epithel dem Pigment entgegensetzt, durchbrochen worden. Ich möchte diese zweite Möglichkeit für die wahrscheinlichere halten, und zwar im Hinblick darauf, daß die Epitheldurchtränkung stets nur dort zu konstatieren war, wo die eintretende Schorfbildung eine stärkere Schädigung anzeigte.

Beim Menschen konnte ich bei ähnlichen Injektionen Pigment im Epithel auch nur dort nachweisen, wo eine deutliche Schädigung der Epidermiszellen bestand (Gebiet des Einstichkanals).

Interessanterweise wurden schon wenige Tage nach der Einspritzung Epidermis und Haarbälge wieder vollständig frei von Pigment angetroffen. Dasselbe muß demnach entweder von der Zelle rasch abgebaut oder ausgestoßen worden sein. Dies deutet auf eine Eigenschaft der



Epidermiszellen hin, welche vielleicht für den Pigmentstoffwechsel prinzipielle Bedeutung hat und eine Erklärung für den relativ raschen Pigmentabbau in der menschlichen Epidermis gibt.

Eine besondere Besprechung erfordern die Verhältnisse bei der *Silberreaktion*. Wurde dieselbe in der üblichen Weise mit neutralem Silbernitrat angestellt (2 proz. Lösung, 2—24 Stunden), so zeigte sich, daß am 1. Tage die Reaktion vollständig negativ war, am 4. Tage eine schwache Andeutung sich zeigte und erst am 10. bis 20. Tage ein richtiger, allerdings noch nicht sehr kräftiger, positiver Ausschlag erzielt wurde. Dieser zeigte sich erst nach noch längerer Zeit (nach 3 Monaten). Bei Behandlung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung war es im Gegensatz dazu möglich, schon nach dem 4. Tag eine schwach positive Reaktion, am 10. und 20. Tag aber einen maximalen Ausschlag zu erhalten. Wir dürfen hieraus schließen, *daß mit zunehmendem Alter der Pigmentierung die Bedingungen für das Zustandekommen der Silberreaktion immer günstiger werden*, und daß somit der Ausfall der Silberreaktion ein Licht wirft auf das Alter der Pigmentierung.

Da bei nativen Chromatophoren ähnliche Divergenzen im Reaktionsausfall sehr häufig zu beobachten sind, so ist es nicht ohne Interesse, im Hinblick auf einen evtl. Parallelismus, das Wesen der Silberreaktion genauer zu analysieren. Da ich im Dopamelanin ein reines Melanin in Händen hatte, so war es möglich, dieser Frage experimentell näherzutreten. Es hat sich dabei folgendes gezeigt.

Wenn man eine ammoniakalische Lösung von Dopamelanin (Dopamelanin gelöst in $^1/_{20}$ normal NH_4OH) mit einer 2—10 proz. Silbernitratlösung versetzt, so fällt ein bräunlichschwarzer, flockiger Niederschlag aus, der rasch zu Boden sinkt. Der Niederschlag ist löslich in Ammoniak und Natronlauge, unlöslich in 1 proz. Salpetersäure. Zentrifugiert man den Niederschlag ab, wäscht ihn so lange mit 1 proz. HNO_3, bis die Silberreaktion im Waschwasser dauernd negativ wird, so hinterbleibt ein schwarzes Pulver, welches sich in Alkalien (Ammoniak, Natronlauge) leicht löst, in Säuren ausfällt und sich analog verhält wie ein gewöhnliches Melanin. Beim Versetzen der alkalischen Lösung (Natronlauge) mit Kochsalzlösung fällt kein Chlorsilber aus. Verbrennt man auf dem Tiegeldeckel, so hinterbleibt ein metallischer Rückstand von Silber, der in HNO_3 sich löst und hierauf mit Bariumchlorid versetzt einen intensiven Chlorsilberniederschlag gibt.

Wir dürfen hieraus schließen, daß das Melanin mit dem Silbernitrat in komplexe Bindung getreten ist unter Bildung eines schwarzen melaninartigen Körpers. Für das Zustandekommen des Vorganges ist die alkalische Reaktion Bedingung. Wenn man das Silbernitrat vor dem Zusetzen leicht ansäuert oder ungelöstes Melanin in Silbernitrat bringt, so tritt keine Schwärzung ein.

Verfolgt man den Vorgang der Silberreaktion in den Schnitten, so läßt sich folgendes feststellen: Wenn man unfixierte oder fixierte Schnitte mit 2 proz. Silbernitratlösung behandelt, so erscheint schon nach wenigen Minuten eine sichtlich an Intensität zunehmende Dunkelung sämtlicher Melanine (Epidermis und Cutis), welche schon nach einer halben Stunde, spätestens nach einer Stunde einen maximalen Grad erreicht, der in der Folge sich nur unbedeutend verstärkt. Bei Be-



handlung mit angesäuertem Silbernitrat tritt die Reaktion nicht auf. Alkalisiert man mit NH_3, so erscheint die Schwärzung auf einen Schlag an allen Stellen.

Behandelt man Schnitte mit frisch angestellter Silberreaktion mehrere Tage hindurch mit 2 proz. NH_3 oder 1 proz. HNO_3, so tritt keine Veränderung ein. Legt man dagegen die Schnitte vorher 2 Tage lang trocken an die Sonne, so läßt sich sowohl mit NH_3 als auch mit HNO_3 die Reaktion restlos auslaugen. Es hinterbleibt das ursprüngliche Melanin, welches etwas abgeblaßt erscheint. Stellt man die Silberreaktion von neuem an, so fällt sie wiederum schön positiv aus. Der Vorgang läßt sich mehrmals wiederholen. An Stelle der Sonnenbelichtung genügt auch eine längere Lagerung der Präparate in Kanadabalsam, um die Auslaugung zu ermöglichen.

Diese eigentümliche Erscheinung läßt sich folgendermaßene erklären: Durch die Einwirkung des Silbernitrates auf Melanin entsteht zunächst wie in vitro ein schwarzes Silbermelanin, welches unlöslich ist in Silbernitrat. Daß es sich auch durch Ammoniak nicht ausziehen läßt, entspricht dem allgemeinen negativen Verhalten der Melanine gegenüber Lösungsmitteln, sobald sie im Zellinnern als Granula auftreten. Bei der Einwirkung von Sonnenlicht oder nach längerem Verweilen in Kanadabalsam tritt ein für alle organischen Silberverbindungen charakteristische Erscheinung ein, das ist eine Reduktion unter Ausscheidung von metallischem Silber. Dieses läßt sich nun leicht durch Salpetersäure herauslösen und es hinterbleibt das Melanin in seiner früheren Gestalt und Färbung.

Daß das Silber sich auch in Ammoniak löst, ist die Folge seiner hochgradigen Dispersität. Elektrargol ist beispielsweise in Ammoniak löslich.

Wir müssen demnach die Silberreaktion als einen Bindungsvorgang ansehen, der zur Entstehung eines schwarzen Silbermelanins führt. Die bisherige Auffassung als einer Reduktion von Silbernitrat durch das Pigment ist demnach unrichtig. Die Reduktion tritt zwar nach längerer Zeit (nach Tagen) ein, sie ist jedoch durchaus unspezifisch und entspricht einem allgemeinen Verhalten von organischen Silberverbindungen bei Einwirkung bestimmter Faktoren (Licht, Luft usw.). Das Primäre und auch die Schwärzung Bedingende ist die Bindung und nicht die Reduktion des Silbers. Da metallisches Silber in feinster Verteilung auch schwarz ist, so tritt bei seiner Ausscheidung durch die Reduktion keine Änderung im Reaktionsbild ein.

Daß die Pigmentgranula in der ersten Zeit nach der Melanininjektion bei der Silberreaktion nicht reagieren, beruht wohl darauf, daß eine Bindung des Silbers an das Melanin aus irgendeinem Grunde verunmöglicht wird. Dieser ist vielleicht darin zu suchen, daß kurz nach seiner Einverleibung das Pigment eine feste Bindung mit einer wohl basischen Substanz (das Melanin ist eine schwache Säure) der Gewebslymphe oder des Zellplasmas eingeht. Mit zunehmendem Alter der Pigmentierung lockert sich diese Bindung, vielleicht als die Erscheinung eines beginnenden Pigmentabbaues; die Silberreaktion wird positiv. Behandeln wir die Schnitte mit einem Alkali vor, oder lassen wir längere Zeit ammoniakalische Silbernitratlösung einwirken,



so gelingt es uns, mit Ausnahme der ersten Tage negativ reagierendes Pigment in positiv reagierendes umzuwandeln, vermutlich durch Lockerung bzw. Sprengung der festen Bindung. Auch beim Chromatophorenpigment gelingt es, silbernegative Granula durch 24stündige Behandlung mit einer 1proz. ammoniakalischen Lösung in silberpositive umzuwandeln.

Die ersten Phasen der Pigmentresorption beim Menschen.

Patient L. H., intradermale Injektion in die normale, schwach pigmentierte Rückenhaut von

1. Dopamelanin in $^1/_{20}$ normal NaOH gelöst.

2. Dopamelaninaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, der ein Tropfen verdünnter Salzsäure beigesetzt wurde, so daß keine Spur von Melanin in Lösung sich befand.

Excision nach 4 Stunden und nach 14 Tagen.

1. Excision nach 4 Stunden, 1. Dopamelanin gelöst. Klinisch findet sich an der Injektionsstelle ein etwas infiltrierter, tief blauroter Fleck.

Die Ausdehnung des Fleckes entsprechend ist die Cutis fast in ihrer ganzen Breite von einem hellbraunen bis tiefbraunen Farbstoff völlig diffus durchtränkt. Die Färbung betrifft sämtliche Gewebselemente mit Ausschluß der epithelialen Gebilde und der Zellkerne. Selbst die Endothelien nehmen an der Färbung teil. Wir haben eine Vitalfärbung im wahren Sinne des Wortes vor uns. Vollständig ungefärbt erscheint die gesamte Epidermis, obwohl sie über weite Strecken an den intensiv gefärbten Papillarkörper angrenzt. In Nativschnitten tritt die Begrenzungslinie sehr scharf hervor. Bei der Färbung mit Hämatoxylin nehmen die pigmentierten Teile den Farbstoff nicht an und kontrastieren durch ihren braunen Ton gegenüber dem bläulichen Farbenton der pigmentfreien Umgebung. Im ganzen, von Farbstoff durchtränkten Gewebe bestehen die Zeichen einer diffusen Entzündung. In und um die Gefäße herum liegen polynucleäre Leukocyten, z. T. in reichlicher Menge; die meisten enthalten Farbstoff. Sehr häufig stößt man auf stark pigmentierte Leukocyten- und Erythrocytenthromben in kleineren Gefäßen, vermutlich dadurch entstanden, daß durch den Injektionsdruck die Pigmentlösung direkt in die Gefäße eingespritzt wurde.

Das Pigment ist, wie schon gesagt, diffus im Plasma der Zellen gelöst. Manche Zellen, besonders Leukocyten, zeigen eine sehr kräftige, braune, homogene Pigmentierung. An einzelnen Stellen, besonders an der Peripherie der Pigmentherde und in der Nähe der Gefäße, stößt man auf vereinzelte Zellen, in welchen das Pigment nicht diffus enthalten ist, sondern sich auf einzelne schollenförmige tropfige Teile des Protoplasmas beschränkt, welche dann intensiver gefärbt erscheinen wie die diffus imbibierte Umgebung. Von diesen Bildern findet man stellenweise sogar schon Übergänge zu einer mehr oder weniger regelmäßigen, chromatophorenartigen Körnelung der Zellen, wie wir sie in späteren Stadien anzutreffen pflegen. In der Epidermis findet sich außer dem sehr geringen und unregelmäßigen Gehalt an nativem Pigment keine Spur von Pigmentinfiltration; nur der Einstichkanal macht eine Ausnahme, indem die ihn auskleidende, z. T. nekrotische Zellage mit braunem Farbstoff gleichmäßig imprägniert ist, so daß eine Art braunen Pigmentrohres entsteht. Die angrenzenden, gut gefärbten, vollständig intakten Epithelzellen sind vollständig frei von Pigment.

Dopamelanin ungelöst. Klinisch intensiv blauschwarzer Fleck.

Die Schnitte enthalten tief braune Herde, welche wie Nekrosen aussehen. Dieselben bestehen aus scholligen, dunkelbraunen Pigmentmassen, welche frei



im Gewebe liegen und stellenweise die Gewebselemente völlig auseinandergedrängt haben. Die Pigmentmassen bestehen aus zumeist großen, kantigen Schollen und Klumpen, genau so, wie sie in der Suspension angetroffen wurden. Das Gewebe im Umkreis der Pigmentmassen zeigt dieselbe diffuse Pigmentierung, wie wir sie in den vorigen Schnitten angetroffen haben. Die braune Färbung nimmt in zentrifugaler Richtung nach allen Seiten hin ab. Stellenweise findet man weit in die Umgebung ausgeschwemmte Pigmentschollen, in der Regel wiederum umgeben von diffusen Pigmentationszonen. In der Umgebung der Gefäße erscheinen Leukocyten, welche teilweise diffus mit Pigment gefärbt sind, teilweise ungelöste Melanintrümmer in sich aufgenommen haben. Kleinere Teilchen von Melanin finden sich bereits in einzelnen Bindegewebszellen, nirgend aber sieht man die charakteristische Körnelung. Das Epithel ist frei von Pigment, an einer Stelle enthält es eine Anzahl pigmentierter Leukocyten.

Silberreaktion sowohl im einen wie im anderen Präparate negativ. Bei Verwendung einer ammoniakalischen Silbernitratlösung tritt eine deutliche Dunkelung der pigmentierten Gewebsteile ein, welche einen tief braungelben Farbenton annehmen. Einen sehr auffallenden Kontrast bildet nun die Cutis-Epidermisgrenze, indem das Epithel als farbloser Streifen den braungelben Papillarkörper begrenzt.

2. Excision nach 14 Tagen.

Gelöstes Dopamelanin. Klinisch blauer Fleck.

Im Zentrum der Schnitte findet sich immer noch ein großer Herd, innerhalb welchem eine diffuse, allerdings bedeutend schwächere Färbung sämtlicher Gewebselemente besteht. Im Gegensatz zu dem Zustand kurz nach der Injektion enthalten jetzt die meisten zelligen Elemente das Pigment in körniger, bzw. mehr schollig tropfiger Form. Vielfach sind sämtliche Zellen des Gewebes pigmenthaltig. Die Entzündungserscheinungen sind zurückgegangen, doch besteht noch eine leichte Zellvermehrung. Da und dort stößt man auf größere, herdförmige Komplexe von großen, rundlichen oder polymorphen Epithelzellen, einige davon mehrkernig, welche mit feineren und gröberen Pigmentschollen vollständig angefüllt sind. Man sieht zwischen diffuser Färbung und charakteristischer Körnelung alle Übergangsbilder. Dabei tritt folgendes auf: Man sieht neben diffus gefärbten Zellen andere, in welchen die Färbung sich auf vereinzelte schollenartige Teile des Protoplasmas beschränkt, zwischen denen farblose Lücken liegen. In anderen Zellen sind diese Schollen bereits kleiner, aber zahlreicher. In wieder anderen liegen ein oder mehrere größere Schollen neben einer Anzahl kleinerer. Dabei wird die Färbung immer intensiver, so daß die kleineren Granula dunkler erscheinen als die Schollen und diese wiederum dunkler als der Farbton der diffus pigmentierten Gewebsteile. Auch in den Gefäßen finden sich noch vereinzelte, zumeist stark vergrößerte, rundliche, mit Pigment vollgepfropfte Zellen, anscheinend Leukocyten. Die Endothelien sind z. T. noch pigmenthaltig, und zwar findet man sowohl solche, deren Protoplasma diffus gefärbt ist, als auch andere, welche körniges Pigment führen. Man trifft aber schon mitten im noch diffus gefärbten Gewebe bereits Endothelien an, welche keine Spur von Pigment mehr enthalten. Der Pigmentgehalt des Gewebes reicht bis hinab in die Subcutis, deren Fettzellen stellenweise ebenfalls Pigment führen.

Das Epithel ist vollkommen frei von Pigment mit Ausnahme ganz vereinzelter basaler Zellen, in welchen eine geringe Menge nativen Pigmentes zumeist in Polstellung liegt. Auch die Hornschicht enthält kein Pigment.

Ungelöstes Melanin. Klinisch blauer Fleck.

Das histologische Bild entspricht jetzt vollständig demjenigen mit gelöstem Melanin. Von den injizierten ungelösten Pigmentschollen sind nur noch an ver-



einzelten Stellen kleine Trümmer anzutreffen, während Hand in Hand damit eine viel stärkere diffuse Durchtränkung des Gewebes mit Farbstoff stattgefunden hat. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig dieselben, wie die soeben geschilderten, d. h. man findet neben diffus gefärbtem Gewebe bereits eine reichliche Bildung körnigen, bzw. scholligen Pigmentes in den zelligen Elementen.

Silberreaktion. Die mit neutralem Silbernitrat angestellte Reaktion ergibt selbst nach mehrstündiger Einwirkung einen mehr oder weniger negativen Befund. Erst nach 24 Stunden tritt eine deutliche Dunkelung der Pigmentelemente ein, während das vorhandene native Epidermispigment schon nach spätestens 30 Minuten eine tiefschwarze Farbe aufweist. Behandelt man die Schnitte mehrere Tage lang mit einer ammoniakalischen Lösung, oder stellt man die Reaktion mit ammoniakalischen Silbernitratlösungen, so fällt die Reaktion außerordentlich viel stärker aus. Die Pigmentkörner sind jetzt dunkelbraunbraunschwarz. Die charakteristische dunkelschwarze Verfärbung fehlt aber noch vollständig. Auch die diffus gefärbten Teile weisen eine Dunkelung auf.

Pat. H. B. Intradermale Injektion einer dunkelbraunen Lösung von Dopamelanin in Rinderserum in die Rückenhaut.

Die Lösung war vor der Einspritzung durch Pasteurkerzen filtriert worden und zeigte auch im Ultramikroskop keinerlei corpusculäre Teilchen.

1. Excision nach 24 Stunden. Klinisch bläulichroter Fleck.

Im ganzen Schnitt finden sich Zeichen einer diffusen Entzündung. Die Gefäße sind erweitert und mit Leukocyten erfüllt. Auch im Gewebe liegen zahlreiche Leukocyten und Lymphocyten, bald herdweise, bald diffus zerstreut. Der Papillarkörper ist ödematös und enthält stellenweise größere, homogene, farblose Schollen, welche von kleineren und größeren Vakuolen durchsetzt sind und anscheinend geronnenes Serum darstellen. Kein Zeichen von Nekrose. Von Pigment ist auf den ersten Blick nichts zu sehen, obwohl die makroskopische Betrachtung der Schnitte eine Pigmentierung der Cutis erwarten ließ. Bei genauerer Betrachtung glaubt man einen ganz leichten, diffusen, gelblichbräunlichen Farbenton zu erkennen, welcher fast den gesamten Schnitt durchsetzt und überhaupt nur bei schwacher Vergrößerung wahrgenommen werden kann. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man nichts vom Pigment, und nur nach längerem Suchen mit der Immersion entdeckt man in einzelnen Zellen hellbräunliche Pigmentschollen, ähnlich wie im vorigen Fall.

2. Excision nach 4 Wochen. Klinisch schiefergrauer, nicht infiltrierter Fleck.

In den Schnitten keine Spur von Entzündung mehr. Die diffuse Pigmentierung läßt sich nicht mehr wahrnehmen, wohl aber findet man jetzt eine ziemlich reichliche Menge von pigmentierten Bindegewebezellen regellos über die ganze Cutis zerstreut, stellenweise auch herdförmig gehäuft. Das Pigment in den Zellen zeigt die charakteristische globoide, schollige Gestalt des Chromatophorenpigmentes. Die Größe der Körner erscheint noch sehr verschieden und nicht so regelmäßig wie in alten Dopamelaninpigmentierungen oder in den echten Chromatophoren.

Zusammenfassung.

Die Versuche am Menschen sind eine volle Bestätigung der gleichen Versuchsreihe an Tieren. Sie zeigen, daß nach Injektion von gelöstem Dopamelanin der Farbstoff zunächst diffus von dem Gewebe aufgenommen wird. Bei nicht gelöstem Melanin findet ziemlich rasch eine ergiebige Lösung der eingeführten Pigmentmassen in den Gewebssäften statt und als eine Folge davon derselbe Vorgang wie bei der



Einführung gelösten Melanins, d. h. eine diffuse Imbibition der Umgebung. Schon nach kurzer Zeit zeigt sich in den von Farbstoff durchtränkten zelligen Elementen, Leukocyten und Bindegewebszellen eine Beschränkung der Pigmentierung auf vereinzelte, größere, schollige Teile des Protoplasmas; in der Folge werden diese Schollen kleiner, dunkler und zahlreicher. Nach 14 Tagen enthalten bereits sämtliche Zellen körnchenförmiges Pigment, während das kollagene Gewebe noch immer im Zustand der diffusen Pigmentierung verharrt. Die Farbintensität nimmt dabei mit der Zeit langsam ab. In den älteren Schnitten ist sie, wie wir das schon festgestellt haben, vollständig verschwunden. Es handelt sich dabei weniger um einen Verbrauch, noch scheint es sich um einen Abbau des Pigments zu handeln, als um eine Abgabe nach außen, welche vermutlich zu einer Steigerung des Pigmentgehaltes in den zelligen Elementen führt.

Die epithelialen Gebilde der Haut verhalten sich, sofern sie nicht direkt geschädigt worden sind, von Anfang an dem Pigment gegenüber refraktär. Auch in den ersten Stunden nach der Injektion kann man das plötzliche Aufhören der Pigmentierung an der Grenze zwischen Papillarkörper und Epidermis beobachten. Nur die geschädigten Zellen des Einstichkanals weisen Pigment auf. Die Endothelien enthalten kurz nach der Pigmentinjektion das Pigment in reichlicherer Menge wie das übrige Bindegewebe. Allein schon nach 14 Tagen haben sie sich desselben wenigstens z. T. entledigt, und in späteren Zeiten werden sie stets frei von Pigment angetroffen.

Silberreaktion: Die Silberreaktion ist wie beim Tiere anfangs negativ, zeigt aber gleichfalls im Lauf der Zeit einen Umschlag und ist nach Ablauf von Monaten (wie das die früheren Versuche zeigten) stets intensiv positiv.

Der Versuch beim Patienten B. hat gezeigt, daß die Form der Einverleibung des Melanins nicht von großer Bedeutung ist, indem auch mit Serummelanin dasselbe Bild erhalten wurde. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß angesichts des relativ schwachen Melaningehaltes der Serumlösung es nur zu einer derart minimalen, diffusen Pigmentierung der Gewebe gekommen ist, daß sie der nicht speziell darauf gerichteten Beobachtung gewiß entgangen wäre. Daß aber tatsächlich Pigment in dem Gewebe zurückgehalten wurde, bewies nicht nur der klinisch festgestellte bläuliche Ton der Injektionsstelle, sondern auch das ziemlich reichliche Auftreten von körnigem Pigment nach Ablauf von 4 Wochen. Die Aufnahme des gelösten Melanins kann demnach völlig unbemerkt erfolgen, so daß in diesem Falle die Granula spontan aufzutreten scheinen. Im Hinblick auf die natürlichen Verhältnisse ist diese Beobachtung wichtig.



Im Hinblick auf einen allfälligen Einwand, es könnten bei der beschriebenen Pigmentinfiltration auch Derivate des Blutfarbstoffes beteiligt sein, kann ich darauf hindeuten, daß die Eisenreaktion in der ganzen bisher mitgeteilten Versuchsreihe negativ ausgefallen ist. Ich habe auch in den folgenden Versuchen stets mit der Möglichkeit des Auftretens von Blutfarbstoff gerechnet und diesen durch die Eisenreaktion ausgeschlossen. Ich glaubte darum in jedem einzelnen Falle auf die Mitteilung des Ergebnisses dieser Reaktion verzichten zu können.

Über die Natur und den Chemismus des Pigmentkorns.

Wir haben bei der Besprechung des natürlichen Pigmentkornes dessen völlige Unlöslichkeit in sämtlichen Lösungsmitteln, wie Alkalien, Säuren usw. hervorgehoben. Dieselbe Eigenschaft weisen auch die Granula der injizierten künstlichen Melanine auf. Sowohl das Hippomelanin, das Pferdehaarmelanin, das Nävomelanin als auch Dopamelanin verhalten sich dabei vollkommen gleich. Auch nach tagelangem Verweilen in alkalischer Lösung zeigen die Pigmentkörner in Analogie mit dem natürlichen Pigment in Epidermis und Cutis keine nennenswerten Veränderungen. Diese Tatsache spricht mit Sicherheit dafür, daß im Pigmentkorn nicht reines, etwa ausgeflocktes Melanin vorliegt, sondern daß das Melanin entweder in einer veränderten, unlöslichen Form auftritt oder, was viel wahrscheinlicher ist, außerordentlich fest an irgendeine andere Substanz gebunden oder adsorbiert sein muß.

Melanin ist ein typischer Farbstoff. Wir können uns davon überzeugen, wenn wir Gewebsschnitte in eine 1 proz. ammoniakalische Lösung von Dopamelanin 24 Stunden lang einlegen. Die Schnitte färben sich dabei je nach der Konzentration der Lösung mehr oder weniger tiefbraun. Die Färbung ist vollständig diffus, doch färben sich einzelne Teile etwas stärker, so besonders die Zellkerne. (Bei Anstellung der Dopareaktion in etwas zu alkalischem Wasser bekommt man ähnliche Bilder zu sehen.) Der Farbstoff haftet außerordentlich fest, es gelingt nicht mehr, ihn durch Auslaugung mit alkalischen Lösungsmitteln zu entfernen. Selbst nach tagelangem Verweilen in verdünntem Alkali nimmt die Färbung nur unmerklich ab. Das Melanin muß demnach entweder chemisch gebunden oder kolloidal adsorbiert worden sein.

Wenn man Schnitte, welche phagocytiertes körniges Dopamelanin enthalten, mit Wasserstoffsuperoxyd bleicht, dann hinterbleibt zunächst eine schwachgelbliche Färbung, ähnlich wie bei der Bleichung von Dopamelanin in vitro. Man kann sich bei Betrachtung mit starker Vergrößerung davon überzeugen, daß die einzelnen Pigmentkörner noch immer in ihrer früheren Gestalt vorhanden sind. Beim Heben des



Tubus leuchten sie auffallend stark auf. Versucht man diese Körner zu färben, so ist man erstaunt, wie leicht sie verschiedene Farbstoffe annehmen. Bei Färbung mit Safranin erscheinen sie tiefrot, mit Pyronin-Methylgrün rot, mit Kresylechtviolett violettrot, mit Methylen blaugrün usw. Nicht gebleichte Melaninkörner färben sich in gleicher Weise in einem durch das Braun des Melanins modifizierten Farbenton.

Es läßt sich nun aber beweisen, daß die Färbung nicht etwa durch den Pigmentträger verursacht wird, sondern durch das Pigment selber. Behandelt man Schnitte mit Dopamelanin in der Weise vor, daß das Bindegewebe einen blaßbräunlichen Farbenton annimmt, und färbt nun mit Safranin oder Pyronin-Methylgrün nach, so erscheint das Bindegewebe tiefrot. In nicht mit Melanin behandelten Schnitten färbt sich das Bindegewebe bei gleicher Behandlung und Differenzierung nur blaßrötlich. Der Kontrast ist sehr beträchtlich.

Auch durch die Bleichung geht somit die Färbbarkeit des Pigments zunächst nicht verloren. Wir haben gesehen, daß bei der Bleichung von Pigment in vitro zunächst ein gelber Körper resultiert, dessen Eigenschaften denjenigen eines Melanins vollkommen entsprechen. Auch die Färbbarkeit bleibt erhalten, die Färbung ist sogar wegen der schwächeren Eigenfarbe des oxydierten Pigments eine reinere.

Wenn man die Bleichung noch weiter treibt, indem man dem H_2O_2 einige Tropfen Alkali zufügt, oder indem man die Bleichung mit Kaliumchlorat und Salzsäure ausführt, dann verschwindet auch der gelbe Farbton und mit ihm die Granula. Eine Färbung mit Safranin oder Pyronin bleibt vollständig erfolglos, es färben sich höchstens noch vereinzelte, nicht gänzlich gebleichte Körner mit blasser Farbe. Das Protoplasma der Zellen erscheint wieder vollkommen homogen, als ob nie Körner in ihm gelegen hätten. Man vermißt auch jegliche Andeutung von Lückenbildung, welche bei einer Herauslösung der Pigmentkörner unzweifelhaft entstehen müßte.

Wir dürfen hieraus schließen, daß die das Melanin enthaltende Grundsubstanz der Pigmentkörner sich vom übrigen Protoplasma der Zelle nicht wesentlich unterscheidet und darum färberisch mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbar ist. Es handelt sich vermutlich um einen eiweißartigen Protoplasmabestandteil, welcher das Pigment in elektiver Weise aufnimmt und festhält. Der ganze Vorgang der Entstehung der Granula spricht dafür. Wir sehen zunächst eine diffuse Färbung des gesamten Protoplasmas. In der Folge zieht sich dieselbe auf vereinzelte schollenförmige Bezirke zurück, welche im Anfang zuweilen fast die ganze Zelle erfüllen. Die Schollen zerfallen, werden immer kleiner, und allmählich entsteht die charakteristische Granulaform. Ob es sich dabei um freie Bestandteile des Protoplasmas oder



im Hinblick auf die tropfige Form der Granula wahrscheinlicher um flüssige oder zähflüssige handelt, spielt eine untergeordnete Rolle.

Vergleichen wir das phagocytierte Dopamelanin mit den Pigmentkörnern der natürlichen Chromatophoren, so können wir feststellen, daß auf allen Punkten eine weitgehende Übereinstimmung herrscht. Wir finden dieselben globoiden, scholligen, tropfigen Gebilde, dieselbe Neigung der Körner, in kleinen Grüppchen vereinigt aufzutreten, wir konstatieren dasselbe Verhalten gegenüber chemischen Eingriffen, wie Oxydation und Bleichung, und wir finden auch dieselben färberischen Eigenschaften. Ja selbst im Verhalten bei der Silberreaktion besteht dieselbe Abhängigkeit von dem Alter der Pigmentierung.

Dies alles führt logischerweise zum Schluß, daß der Vorgang der Pigmentierung in den künstlichen und den natürlichen Chromatophoren ein analoger sein muß und auf der Aufnahme gelösten Melanins beruht.

Vergleichen wir das Chromatophorenpigment mit anderen Pigmenten, so fällt sofort auf, daß es sich morphologisch sehr wesentlich von ihnen unterscheidet. Wir finden auch an anderen Orten globoides Pigment, so beispielsweise im Pigmentblatt der Retina, in den Pigmentzellen der Iris und Chorioidea, in der Epidermis der Amphibien, allein die Pigmentkörner sind hier viel distinkter, fast geometrisch geformt, so daß sich die Vermutung aufdrängt, daß bei ihrer Entstehung ganz andere Faktoren mitgewirkt haben.

Nun kann man auch Chromatophorenpigment antreffen, das nicht schollig ist. So findet sich, was ich vorgreifend erwähne, in der Meerschweinchenhaut an bestimmten Zellen das Pigment in Form distinkter kleiner Körnchen und Stäbchen, welche vollkommen identisch sind mit den Pigmentelementen der Epidermis. Durch Licht- und Röntgenbestrahlung kann man auch an den anderen Körperstellen, wo normalerweise nie Pigment angetroffen wird, eine reiche Chromatophorenpigmentierung erzeugen; das Pigment ist wiederum zum größten Teil stäbchenförmig und stammt unzweifelhaft aus den reichlich zerfallenden Epidermis- und Haarbalgzellen. Spritzt man diesen Tieren gelöstes Melanin in die Haut ein, dann erscheint aber das Pigment schollig wie beim Menschen.

Das spricht doch dafür, daß in beiden Fällen ein prinzipieller Unterschied in der Art, wie das Pigment aufgenommen wurde, bestehen muß. Die globoide Form entsteht, wenn das Melanin gelöst in die Zelle gelangt. Wo aber das Pigmentkorn sich morphologisch mit dem Pigmentkorn der Epidermis deckt, da muß eine Phagocytose ungelöster präformierter Granula vorliegen.



Ich darf hier nicht unerwähnt lassen, daß bei Injektion von ungelöstem Pferdehaarmelanin das Pigment nicht schollenförmig, sondern in Form winzig kurzer Stäbchen und Körnchen aufgetreten ist. Da das Pferdehaarmelanin in ungelöstem Zustand injiziert worden war, so wage ich es nicht zu entscheiden, ob die Aufnahme in die Zelle erst nach Auflösung des Pigmentes stattgefunden hat (wie bei der Injektion ungelösten Dopamelanins), oder ob unveränderte Suspensionsteilchen phagocytiert worden sind. Sollte ersteres der Fall sein, so würde das dafür sprechen, daß auch in Lösung befindliches Melanin in Form kleiner Stäbchen ausgeschieden werden kann. Interessant ist der Befund von M. B. Schmidt, der bei einem Fall von Melanosarkomatose mit sekundärer Pigmentinfiltration fast sämtlicher Gewebe eine auffallende Gesetzmäßigkeit in der Art der Ausfällung des Pigmentes beobachten konnte. Es zeigte sich, daß sich Form und Größe der Pigmentkörner je nach der Gewebsart änderte; so fanden sich in den Kupfferschen Sternzellen der Leber auch kurze mit der Längsachse der Zellen verlaufende Stäbchen.

Daß man die natürlichen Chromatophoren scheinbar nie (?) im Stadium diffuser Pigmentinfiltration antrifft wie in unseren Versuchen mit Melanin, ist kein Beweis dafür, daß dieses Stadium nicht existiert. Da stets nur relativ sehr geringe Pigmentmengen zur Resorption gelangen, so muß die diffuse Imprägnation der Zelle so geringfügig sein, daß sie wie im Fall H. B. (Injektion von Melanin in Rinderserum) unserer Beobachtung vollständig entgeht.

Die so weitgehende Übereinstimmung, welche zwischen den künstlichen, insbesondere mit Dopamelanin erzeugten Chromatophoren und den echten besteht, hat die Anwendung des Dopamelanins bei den Versuchen in vollem Maße gerechtfertigt, ja sie ist ein weiterer Beweis dafür, wie nahe Dopa und Dopamelanin mit den natürlichen Pigmentsubstanzen verwandt sind.

Durch die gewonnenen Kenntnisse über die Entstehung des Chromatophorengranulums fällt auch ein Lichtstrahl auf die Natur des Pigmentkorns im allgemeinen. Die Erörterung der Frage gehört nicht hierher. Ich bin in meiner Arbeit über die Dopareaktion im Auge näher darauf eingegangen und möchte hier nur einige Punkte hervorheben, die auch die Natur der Chromatophorengranula berühren.

Bekanntlich führen zahlreiche Autoren seit Jarisch die Pigmentkörner zurück auf Kernbestandteile, welche ins Protoplasma austreten und sich in Pigment umwandeln. Als Kernbestandteile werden sowohl Chromatin (Jarisch, v. Szily) als auch Kernkörperchensubstanzen (Rössle, Staffel, Meirowsky) genannt. Die Autoren stützen sich dabei im wesentlichen auf den Befund von unpigmentierten Körnern, welche sich mit Kernfarbstoffen (Safranin, Pyronin, Hämatoxylin) färben lassen und Übergänge zu den braunen Pigmentkörnern aufweisen. Solche Bilder sind zu häufig beschrieben worden, als daß sie abgeleugnet werden könnten. Ich habe sie selbst in den Augen von Hühner- und Kaninchenembryonen gesehen. Ich konnte aber nachweisen, daß eine Identifizierung dieser Körnchen mit Kernsubstanzen



auf Grund der Färbung allein nicht möglich ist, da sie sich gegenüber chemischen Agenzien anders verhalten wie diese (sie verschwinden durch Bleichung und sind nachher nicht mehr darstellbar). Auch die gute Färbbarkeit des Melanins mit einzelnen Kernfarbstoffen (Pyronin. Safranin) gemahnt zu größter Vorsicht bei der Deutung der Bilder.

Eine Abstammung der Granula aus dem Kern (betrachte man sie nun als bloße Pigmentträger oder, wie das die meisten Autoren annehmen, als die Produzenten des Pigmentes) muß darum vorläufig noch als unbewiesen gelten. Für die Chromatophoren ist diese Annahme jedoch entschieden abzulehnen. Da das Pigment von außen stammt, so könnte es sich bloß um die Lieferung des Pigmentträgers handeln. Nicht nur fehlen aber gut gestützte morphologische (ich habe nie eine Alteration der Kernkörperchensubstanz in den Chromatophorenkernen feststellen können) und tinktorielle Beweise dafür, es erscheint auch als gänzlich unwahrscheinlich, daß der Kern an dem für die Zelle ziemlich belanglosen Vorgang der Pigmentaufnahme einen so aktiven Teil nehmen soll.

Was wir über das Wesen des Pigmentkornes wissen, ist nur das, daß in ihm nicht nur das Pigment, sondern auch ein Pigmentträger dargestellt ist, und daß die Unlöslichkeit des Pigmentkornes auf der festen Bindung des Pigmentes an diesen Träger beruht. Dies gilt für alle echten Melanine. Über die Natur des Pigmentträgers selbst muß noch weiter geforscht werden. Es handelt sich wahrscheinlich um bestimmte eiweißartige Anteile des Protoplasmas, deren Natur nicht einheitlich sein dürfte (ich erinnere an die krystallartigen Pigmentkörner des Auges).

Schlußsätze zum ersten Teil.

Die Zusammenfassung unserer experimentellen Beobachtungen über Pigmentphagocytose ergibt folgendes:

Zu den fundamentalen Eigenschaften der Bindegewebszellen gehört die Fähigkeit der Phagocytose. Diese äußert sich sowohl gegenüber corpusculären chemisch indifferenten Körpern, wie Zinnober, Tusche, als auch gegenüber anderen Substanzen, wie Blutpigment und vor allem auch Melanin.

Melanin ist ein in alkalischen Lösungsmitteln und darum auch in der Gewebslymphe und im Blutserum löslicher Körper. Wird natürliches Melanin (durch chemische Extraktion aus Haaren oder pigmenthaltigen Geweben gewonnen) oder künstliches Melanin (Dopamelanin) ungelöst in die Haut eingespritzt, so wird ein Teil desselben wie Fremdkörper phagocytiert und erscheint in Form von





unregelmäßigen Splittern, welche der Pigmentierung etwas völlig Gesetzloses verleihen.

Der größte Teil des Melanins geht in den Gewebssäften in Lösung und wird erst im gelösten Zustand durch die Gewebselemente aufgenommen.

Die Aufnahme gelösten Pigmentes erfolgt in der Weise, daß zunächst das ganze Protoplasma diffus von dem Pigment durchtränkt wird. Die Pigmentierung kann derartig geringgradig sein, daß sie der Beobachtung vollständig entgeht. Die diffuse Färbung geht nach einiger Zeit zurück und beschränkt sich auf einzelne Teile des Zellinhaltes, welche als größere und kleinere schollige Gebilde imponieren. Diese nehmen in der Folge an Größe immer mehr ab, und es resultieren schließlich die charakteristischen scholligen Granula.

Das Pigment gibt anfänglich negative Silberreaktion, die Reaktion wird erst nach Tagen und Wochen positiv.

Das aufgenommene Pigment kann Monate und selbst Jahre (über 2 Jahre) in der Zelle liegen bleiben. Es tritt jedoch mit der Zeit ein Schwund, vermutlich ein Abbau des Pigmentes ein, so daß der Pigmentgehalt der Zellen allmählich abnimmt.

Wenn die Eigenschaft der Phagocytose ein Attribut der Bindegewebszelle ist, so ist umgekehrt der Mangel dieser Eigenschaft ein Attribut der epithelialen Elemente der Haut. Sowohl die Epidermis als auch die epithelialen Anteile der Haarbälge und Schweißdrüsen verhalten sich gegenüber Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin vollständig indifferent. Die Infiltration der Gewebe mit diesen Substanzen schließt stets mit scharfer Grenze am Epithelrand ab.

Eine diffuse Aufnahme von gelöstem Melanin wird nur ausnahmsweise dann beobachtet, wenn eine nachweisbare Schädigung der Zellen vorliegt, oder in den allerersten Phasen intensiver Pigmentimbibition. Das in solchen Fällen diffus aufgenommene Pigment wird aber nicht granulär ausgeschieden, sondern verschwindet nach wenigen Tagen spurlos, vielleicht als der Ausdruck dafür, daß die Epidermiszellen für Pigment ein viel stärkeres Abbauvermögen besitzen als das Bindegewebe.

Das Pigmentkorn besteht aus einer Grundsubstanz, an die das Melanin fest gebunden oder adsorbiert ist. Die Grundsubstanz entspricht in ihren Eigenschaften dem übrigen Protoplasma und kann zunächst färberisch nicht

dargestellt werden. Die Färbbarkeit des Pigmentkornes beruht auf den färberischen Eigenschaften des Melanins.

Die im Papillarkörper liegenden cutanen Pigmentzellen, die sog. Chromatophoren, stellen vom morphologischen Standpunkte aus keine einheitliche Zellart dar. Sie besitzen dasselbe phagocytäre Vermögen für die obengenannten Substanzen, in erster Linie für das Melanin, wie die übrigen Bindegewebszellen. Ihre Gestalt gleicht vollkommen derjenigen der benachbarten Bindegewebszellen. Sie unterscheiden sich von diesen allein durch ihren Pigmentgehalt.

Die Dopaoxydase ist in ihnen nicht enthalten (Dopareaktion immer negativ).

Es ist durch Injektion künstlichen Melanins möglich, an jedem Orte morphologisch Chromatophoren in beliebiger Menge zu erzeugen, welche sich von den nativen weder in der Gestalt noch im Aussehen und im Chemismus des Pigmentes unterscheiden.

Die vollkommene morphologische Übereinstimmung zwischen den natürlichen und den künstlich erzeugten Pigmentkörnern spricht dafür, daß die Pigmentierung der Chromatophoren auf der Aufnahme gelösten Pigmentes beruht.

Daß die Chromatophoren keine bestimmte Zellart darstellen, ist eine Auffassung, die in der Literatur mehrmals angetroffen wird. So hat u. a. Rosenstadt darauf hingewiesen, daß kein Unterschied von den übrigen Bindegewebszellen besteht. Auch Claribel Cone nimmt an, daß sicher eine Reihe verschiedener Zellgattungen, unter ihnen die Bindegewebszellen der Cutis, befähigt ist, Pigment in sich aufzunehmen. Selbst Meirowsky, dem bei seinen Versuchen mit Finsenbestrahlung an tätowierter Haut das gleichzeitige Vorkommen von Tuschekörnern und Melanin in derselben Zelle nicht entgangen ist, hat damals die Ansicht ausgesprochen, daß es sich nicht um spezifische Zellen im Sinne der Ehrmannschen Melanoblasten handeln könne, sondern um gewöhnliche Spindelzellen. Merkwürdigerweise geht Meirowsky in seinen späteren Arbeiten und auch in seiner großen Monographie über diese frühere Beobachtung stillschweigend hinweg, da er nachträglich seine Auffassung über die Natur der Chromatophoren wieder geändert hat.

Von einzelnen Autoren (Rheindorf, Staffel, Meirowsky u. a.) werden die Chromatophoren zu den Mastzellen in Beziehung gebracht. Die Autoren stützen sich auf den Befund von Zellen, welche neben Mastzellgranulationen auch Pigment enthielten. Auch Meirowsky

konnte dies beobachten, allerdings, wie er selber zugibt, in einwandfreier Weise nur in den Präparaten von Urticaria pigmentosa. Meirowsky will sogar eine Entstehung der einen Granulation aus der andern und beider aus der pyroninophilen Substanz des Kernes beobachtet haben.

Diesen Anschauungen gegenüber muß einmal festgestellt werden, daß das gleichzeitige Vorkommen von Pigmentkörnern und Mastzellengranulationen vermutlich doch zu den größten Seltenheiten gehört. Ein sehr erfahrener Kenner der Hauthistologie, Jadassohn, hat dieses Zusammentreffen nie beobachtet. Auch Jacobi, der sich speziell mit dieser Frage beschäftigt hat, ist zu einem negativen Ergebnis gelangt.

Auch ich habe unter der außerordentlich großen Zahl von Pigmentbildern niemals einen ähnlichen Befund erheben können. In mehreren Präparaten von Urticaria pigmentosa, die ich daraufhin untersucht habe, lagen stets Mastzellen und Chormatophoren nebeneinander. Vollkommen vermißt habe ich ferner irgendwelchen Zusammenhang zwischen Mastzellenreichtum und Chromatophorenpigmentierung. Aber selbst wenn, wie mir durchaus möglich scheint, einmal in einer Mastzelle Pigmentkörnchen liegen sollten, so würde das, meiner Ansicht nach, doch nur den Schluß zulassen, daß die Mastzellen, genau so wie die anderen Bindegewebszellen, zur Phagocytose befähigt sind, nicht aber, daß das Pigmentkorn aus einem Mastzellengranulum oder direkt aus dem Kern hervorgegangen ist. Die Verwertung einer wenig charakteristischen tinktoriellen Eigenschaft erscheint doch angesichts der Kompliziertheit der biologischen Vorgänge, welche damit erklärt werden sollen, recht gewagt und anfechtbar.

II. Die Herkunft des Chromatophorenpigmentes.

(Die Beziehungen zwischen der epithelialen und der cutanen Pigmentierung.)

Das Ergebnis des ersten Teiles ist die Erkenntnis, daß jede Bindegewebszelle imstande ist, Pigment zu phagocytieren und lange Zeit hindurch in sich zu speichern. Aus dieser Tatsache ergibt sich logischerweise das Postulat, daß die Erscheinung der Pigmentphagocytose durch Bindegewebszellen überall dort auftreten muß, wo Pigment in gelöster oder ungelöster Form frei im Gewebe auftritt. Es gilt darum in erster Linie nachzuweisen, daß letzteres tatsächlich der Fall ist. Als Pigmentquelle kommt in der Haut ausschließlich die Epidermis in Betracht. Die Frage stellt sich darum in Übertragung auf die konkreten Verhältnisse der Haut so dar: Wird unter normalen Verhältnissen Pigment aus Epidermiszellen frei, und vermag dieses in die Cutis zu gelangen? Ich muß vorgreifend



gestehen, daß mir eine absolut einwandfreie Lösung dieser Frage nicht gelungen ist. Doch sprechen eine Anzahl von Erscheinungen dafür, denen in ihrer Gesamtheit doch eine überzeugende Beweiskraft zukommt.

Betrachten wir ganz allgemein die Pigmentverteilung in der Epidermis, so fällt uns sofort auf die rasche Abnahme im Pigmentgehalt der Zellen in der Richtung nach der Oberfläche. In weitaus den meisten Fällen finden sich ausschließlich die Basalschicht und höchstens die daran anschließende unterste Zellreihe des Stratum Malpighi pigmentiert; in höheren Schichten liegen meist nur ganz vereinzelte Granula. Einzig bei sehr stürmisch verlaufenden Pigmentierungsprozessen sehen wir das Auftreten von Pigment in reichlichem Maße auch in den höheren Lagen der Epidermis bis in die Hornschicht hinein.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß das Pigment in den Epidermiszellen abgebaut, verbraucht wird. Dafür würde unsere Beobachtung sprechen, daß experimentell eingeführtes Melanin, wo es einmal ausnahmsweise (durch Schädigung) in Epithelzellen hineingelangt, schon nach kurzer Zeit spurlos verschwindet. Demgegenüber ist es immerhin auffallend, daß die Pigmentkörner in den höheren Epithellagen und selbst in der Hornschicht häufig an Größe und Intensität der Färbung in keiner Weise sich unterscheiden von denjenigen der Basalschicht.

Eine weitere Möglichkeit ist die, daß bei der Zellteilung in der Basalschicht die basale Tochterzelle die Hauptmasse des Pigmentes oder alles in sich aufnimmt, während die nach oben abwandernde Tochterzelle leer ausgeht. Es fehlen allerdings hierüber noch die nötigen Untersuchungen.

Durch den häufig erhobenen Befund von Pigmentkörnern in Lymphspalten und besonders in Lymphdrüsen wird man endlich zu der notwendigen Annahme geführt, daß wenigstens in manchen Fällen ein Teil des Pigmentes auf irgendeine Weise die Zellen verläßt.

Beobachtungen über das Auftreten von freien Pigmentgranula finden sich bei den Autoren außerordentlich häufig. Alle diejenigen, welche die genaueren Verhältnisse der Pigmentlagerung morphologisch studiert haben, sind zum Schlusse gekommen, daß Pigmentgranula in den Intercellularräumen der Epidermis (Unna, Schwalbe, Kromayer, Meirowsky, Rabl und viele andere) und auch in der Cutis (Breul, Grund, Adachi, Cohn, Schmorl u. a.) auftreten. Nur selten stößt man auf die Angabe, daß freies Pigment nie gefunden wurde (Halpern).

Wenn ich die eigenen Beobachtungen heranziehe, so muß ich sagen, daß mir tatsächlich eine positive Antwort in dieser Frage sehr schwierig scheint, indem es im einzelnen Fall, wo Pigmentkörner gefunden werden, nicht leicht ist, zu entscheiden, ob ein tatsächlicher Befund oder eine künstliche, durch die Technik des Schneidens verursachte Verschleppung vorliegt. Wie außerordentlich schwierig es ist, morpho-



logische Bilder objektiv zu deuten, beweist der zwischen hervorragenden Forschern geführte Streit, ob die Melanoblasten der Epidermis richtige Zellgebilde (Ehrmann, Fischel, Meirowsky) oder bloß Pigmentausgüsse der Intercellularspalten darstellen (Kromeyer, Schwalbe, Rabl u. a.). Das gleiche betrifft die Deutung von Pigmentbildern in der Cutis, besonders bei intensiven Pigmentierungszuständen. So hat kürzlich Meyer in einer Arbeit über den Depigmentierungsvorgang an sonnenbelichteter Kaninchenhaut die Pigmentfiguren in der Cutis fast ausschließlich als pigmenterfüllte Lymphspalten aufgefaßt, während ich selbst in ähnlichen Versuchen wohl dieselben Bilder als pigmentführende Zellen deuten mußte.

Viel wichtiger als solche strittigen morphologischen Daten ist die Tatsache, daß wenigstens bei intensiven Pigmentierungsvorgängen eine mehr oder weniger hochgradige Pigmentverschleppung stattfinden muß, welche sich kundgibt in einer zuweilen sehr intensiven Pigmentierung der Hautlymphdrüsen.

So haben schon Riehl und Schmorl über regelmäßige Befunde pigmentierter Hautlymphdrüsen bei Patienten mit Morbus Addisoni und beim Neger berichtet. Jadassohn konnte einen ähnlichen Befund bei zwei Fällen von Pityriasis rubra Hebrae konstatieren, und in neuerer Zeit hat auch Meyer wie schon Meirowsky bei seinen bereits erwähnten Versuchen in den Lymphdrüsen Pigment angetroffen.

Diese Beobachtungen berechtigen uns zu der Annahme, daß wenigstens unter besonderen Bedingungen freies Pigment in der Cutis auftritt.

Die morphologische Übereinstimmung der natürlichen Chromatophorengranula mit den auf künstliche Weise (durch Injektion gelösten Melanins) erzeugten spricht dafür, daß auch beim natürlichen Vorgang der Chromatophorenpigmentierung eine Aufnahme gelösten Pigmentes stattfindet. Wo präformierte Granula aufgenommen werden (wie beim Tier und in der Haarpapille), da bleiben diese durch ihre Übereinstimmung mit dem epithelialen Pigment dauernd kenntlich.

Wir müßten demnach annehmen, daß entweder Pigment in gelöster Form die Epidermiszelle verläßt, oder daß es corpusculär austritt und erst in den Gewebssäften sich löst. Dieser letzteren Annahme stellt sich die völlige Unlöslichkeit der Granula entgegen, die für alle Pigmente charakteristisch ist. Unsere Erfahrungen über das Verhalten der Granula beziehen sich allerdings nur auf die Verhältnisse im Schnitt. Es ist denkbar, daß in vivo die Bindung des Pigmentes an das (evtl. flüssige) Substrat eine minder feste ist, oder daß lösende Faktoren im Serum mitwirken, doch müßte das erst noch bewiesen werden. Ich habe ganz frische unfixierte Gefrierschnitte vom Messer weg in die alkalische Lösung gebracht, ohne dabei eine Herauslösung des Pigmentes erreichen zu können.

Wir müssen darum vorläufig auch mit einem direkten Austritt gelösten Melanins aus der Zelle rechnen. Das Bild der Dopareaktion spricht dafür, daß das oxydierende Ferment im gesamten Protoplasma der Zelle verteilt ist. Man kann sich die Pigmentbildung in der Epidermiszelle in der Weise vorstellen, daß es zunächst zu einer diffusen Pigmentinfiltration des Protoplasmas kommt, welche erst sekundär durch Adsorption der gelösten Pigmentsubstanz an einzelne Plasmateilchen zur Bildung der sichtbaren Granula führt. Auch das ist nicht bewiesen.

Unsere Vorstellungen über den Vorgang des Pigmentaustritts sind somit noch rein hypothetischer Natur und harren weiterer Aufklärung. Ein wichtiges ursächliches Moment werden wir noch in der Folge kennenlernen, das ist die Schädigung der Zelle. Durch ihren Einfluß wird ein Austritt von Pigment in hohem Maße begünstigt.

Ich habe in einer früheren Arbeit die Vermutung ausgesprochen, daß das Pigment am Orte seiner Entstehung unter dem Einfluß oxydierender Kräfte in eine lösliche Form übergeht, welche in die Gewebslymphe austritt und aus dieser in Zellelementen des Bindegewebes wieder aufgenommen wird. Ich habe seither diese Frage experimentell zu lösen gesucht und bin zu einem negativen Resultate gekommen. Durch schwache Oxydation von Melanin mit H_2O_2 wird ein gelber, melaninartiger Körper erhalten. Sowohl diesen als auch die Gesamtheit der übrigen Oxydationsprodukte injizierte ich in Lösung intradermal ein, konnte aber dadurch keine Pigmentierung der Bindegewebszellen erzeugen.

Auch durch Injektion von Dopa, der Muttersubstanz des Dopamelanins (also gewissermaßen reduziertem Melanin), kommt es zu keiner Pigmentierung, weder in der Epidermis noch in der Cutis.

Die Anschauung, daß das Melanin auf seinem Transport in oxydierter oder gar reduzierter (Schmidt) Form zirkuliert, muß wohl fallen gelassen werden, da nicht die Unlöslichkeit des Melanins selbst seinem Transport im Wege steht, sondern seine Adsorption an das Substrat, denn auch das oxydierte Melanin wird adsorbiert.

Einen Einblick in die natürlichen Vorgänge können wir zur Zeit am besten zu gewinnen suchen, wenn wir uns eine Reihe konkreter Beispiele aus dem Gebiete der Pigmentalterationen vor Augen führen. Daß zwischen dem epithelialen und dem cutanen Pigment des Menschen innige Zusammenhänge bestehen, habe ich schon eingangs betont. Sie sind von Anfang an der Grund dafür gewesen, daß stets beide Pigmentierungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus betrachtet wurden. Der Streit drehte sich im wesentlichen darum, welcher von beiden Pigmentorten Bildungsstätte, welcher bloß Materialdepot darstellt. Der Parallelismus zwischen beiden ist sehr oft ein derart in die Augen springender, daß jeder Beobachter sofort in diese Fragestellung sich hineinverwickelt sieht.

Im allgemeinen kann man sagen, daß überall dort, wo Pigment in der Epidermis liegt, solches auch in der Cutis angetroffen wird. Wo es dauernd im Epithel fehlt, da wird es auch in der Cutis vermißt.



Es gibt keinen Albino mit cutanen Chromatophoren. Das Mengenverhältnis ist, wie das bereits Adachi festgestellt hat, in der Regel ein direktes, d. h. einem reichlichen Pigmentgehalt in der Epidermis entspricht auch ein reichlicher Pigmentgehalt in der Cutis. Die Verhältnisse zeigen allerdings erhebliche regionäre und individuelle Schwankungen. Bei genauerem Studium stößt man bald auch auf bemerkenswerte Divergenzen, auf welche ich bereits hingewiesen habe. An Orten mit maximaler Pigmentierung der Epidermis findet man nur vereinzelte Chromatophoren, und umgekehrt an Orten mit reichlichen Chromatophoren nur eine spärliche Pigmentierung der Epidermis. Noch größer wird die Divergenz, wenn man den Ablauf von Pigmentbildungsprozessen verfolgt. Gerade diese Beobachtungen ermöglichen aber ein tieferes Eindringen in das Wesen der Pigmentabfuhr, indem dabei eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten hervortreten, welche ein Licht auf den Vorgang und die ihn auslösenden Kräfte werfen.

Depigmentierungsvorgänge bei Vitiligo.

Unter den Depigmentierungsvorgängen stelle ich an erste Stelle die Vitiligo als den klassischen Vertreter einer ohne weitere Begleiterscheinungen stattfindenden Depigmentierung. Der pigmentäre Schwund macht sich ebensowohl in der Epidermis geltend als auch in der Cutis. Diese Tatsache ist uns seit langem bekannt und absolut unbestritten. Von Interesse ist in bezug auf unsere Fragestellung die Beobachtung des zeitlichen Ablaufs der Depigmentierung; denn, so müssen wir folgern, wenn die Chromatophoren Pigmentreceptoren sind, befähigt, das Pigment längere Zeit zu speichern (beim künstlichen Pigment beobachten wir eine Speicherungsdauer von über 2 Jahren), dann muß die Pigmentierung in der Cutis diejenige in der Epidermis mehr oder weniger lange überdauern und dadurch zu einer Diskrepanz

Pigmentgehalt.

	Epidermis	Cutis
+	Basalschicht schwach pigmentiert	Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 1—2 Zellen.
++	Besalschicht kräftig pigmentiert	Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 5—10 Zellen.
+++	Basalschicht und höhere Schichten	Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 20—40 Zellen.
—	Pigment fehlt	Chromatophoren fehlen.

Es bedeutet ferner: Zone 1. = Normale Haut, Zone 2. = Grenzzone, Zone 3. = Depigmentierte Haut. Zone 4. = Frischer Pigmentfleck im Innern eines vitiliginösen Herdes.



im Pigmentgehalt zwischen Cutis und Epidermis führen. Ich habe eine Reihe von frischen und alten Vitiligofällen untersucht und möchte das Ergebnis der Befunde in tabellarischer Form aufzeichnen (s. S. 367). Die Intensität der Pigmentierung wurde in der Tabelle mit Kreuzen bezeichnet.

Wie schon Bloch nachgewiesen hat, beruht die Vitiligo auf einem Schwund der pigmentbildenden Oxydase in den Basalzellen der Epidermis. Die Dopareaktion gibt diese Verhältnisse in klarer Weise wieder. Auch in unseren Präparaten ist das der Fall. Die Dopareaktion ist positiv im pigmentierten Teil, negativ im nichtpigmentierten und verstärkt in den charakteristischen hyperpigmentierten Pigmentsäumen. In der Übergangszone treten nun in einzelnen Fällen, wie das schon Bloch gezeigt hat, Divergenzen auf, welche eine feinere Analogie des Vorganges zulassen. Wir sehen nämlich, besonders in progredienten Fällen (7 u. 8), zwischen die pigmentierte dopapositive und die nichtpigmentierte dopanegative Zone eine weitere Zone eingeschoben, welche noch einen wechselnden Pigmentgehalt aufweist, aber schon dopanegativ reagiert. Dies besagt uns, daß die Oxydase an dieser Stelle bereits verschwunden ist, während das Pigment als Zeuge ihrer Tätigkeit noch vorhanden ist. Würde man nach einiger Zeit dieselbe Stelle wieder untersuchen, so fände man sie auch pigmentfrei und die benachbarte pigmentierte Zone, welche früher dopapositiv reagierte, dopanegativ. Solche Bilder sind, wie gesagt, als ein Zeichen der Expansion des Prozesses nur in fortschreitenden Fällen zu erwarten. Bei stationären Fällen fehlen sie; hier geht vielmehr die dopapositive, pigmentierte Epidermis unvermittelt in die dopanegative, pigmentlose über (Fall 2, 3).

Ähnliche Diskrepanzen wie zwischen epithelialer Pigmentausbreitung und Dopareaktion finden wir im Mengenverhältnis und in der Lagebeziehung von Epidermis- und Cutispigment. In den Fällen, die stationär sind oder doch nur einen außerordentlich langsamen Entwicklungsgang haben (1, 2, 3), findet man nur dort Chromatophoren, wo auch in der Epidermis Pigment liegt. Anders in den Fällen, die rascher progredieren (4, 5, 6, 7). Hier liegen die Chromatophoren nicht nur unterhalb der pigmentierten Epidermis, sondern noch ein kürzeres (4, 5, 7) oder längeres Stück (6) weit in der pigmentfreien Zone drinnen. Im Falle 3, der eine in kürzester Zeit aufgetretene Vitiligo darstellt, ist noch im ganzen Bereich der pigmentlosen Epidermis ein außerordentlich großer Reichtum von Chromatophoren in der Cutis vorhanden.

Die Beobachtungen zeigen, daß beim fortschreitenden Depigmentierungsvorgang der Vitiligo ein Schwund beider Pigmentarten stattfindet. Der Pigmentschwund in der Cutis erfolgt aber nicht gleich-



Fall	Alter der vitiliginösen Veränderung	Lokalisation	Epidermis	Cutis	Dopareaktion
1.	Alter, stationärer Fall, schon seit Jahren bestehend	Präputium	1. + + 2. + + + 3. —	1. + + 2. + + + 3. —	1. + 2. + + prächt. Melanobl. 3. —
2.	Alter, stationärer Fall	Unterarm	1. + + 2. — 3. —	1. + + 2. — 3. —	1. + + prächt. Melanobl. 2. — 3. —
3.	Alter, stationärer Fall	Unterarm	1. ± 2. — 3. —	1. + 2. — 3. —	1. + 2. — 3. —
4.	Langsam progredienter Fall	Mons veneris	1. + 2. ± 3. —	1. + 2. + + 3. + nur i. d. Nähe des Randes. Zentrum —	1. + 2. ± 3. —
5.	Progrediente Vitiligo	Brust	1. + 2. + + 3. —	1. + 2. + + + 3. + in der Nähe des Randes	1. + 2. + + 3. —
6.	Progrediente Vitiligo	Abdomen	1. + 2. — 3. —	1. + + 2. + + 3. + bis weit in den Fleck hinein	1. 2. fehlt 3.
7.	Langsam progrediente Vitiligo	Unterarm	1. + + 2. ± 3. —	1. + 2. + 3. + nur i. d. Nähe des Randes	1. + + 2. — 3. —
8.	Frischer, wenige Wochen aufgetr. i. Anschl. an ein generalisiertes Ekzem. I. d. Cutis zellige Infiltrate	Abdomen	1 + 2. ± 3. —	1. + + + 2. + + + 3. + + + im ganzen Bereich des Fleckes	1. + 2. — 3. —
9.	Alte Vitiligo. Wiederanreg. des Pigmentbildes durch intensiv. Sonnenbestrahl. Die alt. Herde mit kleinen frischen Pigmentflecken übersät, die erst seit 8—14 Tag bestehen sollen	Arm	1. + 2. + + + 3. — 4. (Fleck) + + +	1. + 2. + 3. + 4. —	1. + 2. + + 3. — 4. + + + prächtige Melanobl.
0.	Frisch. Pigmentfleck nach Sonnenbestrahlung im Innern eines alten Vitiligoherdes	Stirne	Fleck + + Umgebung —	Fleck ± nur i. Zentrum d. Fleckes ganz vereinzelte Pigmentzellen Umgebung —	Fleck + + + Umgebung —

zeitig mit dem entsprechenden Vorgang in der Epidermis, sondern eine kürzere oder längere Zeit später. Wie lange die cutane die epidermale Pigmentierung überdauert, läßt sich höchstens vermuten. Der Zeitunterschied mag, angesichts der auch in progredienten Fällen nur langsamen Wanderung des Pigmentationsprozesses doch Wochen und Monate, vielleicht Jahre betragen. Im Falle 8 mit dem reichlichen Chromatophorengehalt im ganzen Bereich der vitiliginösen Fläche waren seit der Bleichung mindestens 2—3 Wochen verstrichen.

Betrachtet man den Pigmentgehalt der Zellen an den verschiedenen Stellen, so gewahrt man sofort starke Unterschiede nicht nur nach Zahl, sondern auch nach Färbung der Pigmentkörner. Unter der pigmentierten Epidermis enthalten die Chromatophoren reichlich, oft massenhaft Pigment. An den Stellen, wo die Epidermis schon pigmentfrei ist, ist die Zahl der Körner in den Chromatophoren spärlicher, die Farbe des Pigmentes oft viel blasser, so daß die Chromatophoren nur bei starker Vergrößerung oder durch Versilberung gefunden werden. Auffallend ist dabei eine viel deutlichere, vermehrte Lichtbrechbarkeit der Pigmentkörner, welche beim Heben des Tubus hell aufleuchten.

Die Fälle 1—8 geben ein Bild vom zeitlichen Ablauf der Depigmentation. Im Gegensatz dazu sehen wir im Falle 9 und 10 den umgekehrten Vorgang. Hier handelt es sich um eine örtliche Reaktivation der epidermalen Pigmentfunktion, wie man sie im Innern von Vitiligoflecken unter dem Einfluß intensiver Belichtung beobachten kann. Die Erscheinung ist besonders im Frühling häufig. Die Dopareaktion ergibt an Orten der neu entfachten Pigmentierung einen sehr kräftigen Ausschlag, und zwar fast ausschließlich in prachtvollen, dendritischen Melanoblasten, welche dadurch in wunderbarer Weise zur Darstellung gelangen. Ähnliche Bilder hat vor kurzem Kissmayer nach Finsenbestrahlung von Vitiligohaut beschrieben. In diesen frischentstandenen Pigmentflecken findet man nun noch gar keine Chromatophoren oder erst eine ganz kleine Anzahl in der Mitte des Fleckes (Fall 10), also am Orte, wo zweifellos die Pigmentierung des Epithels zuerst eingesetzt hat. Es tritt uns demnach auch beim umgekehrten Vorgang dieselbe Reihenfolge im Ablauf der Erscheinungen entgegen: Erst das Erscheinen des epithelialen und eine Zeit nachher das des cutanen Pigmentes.

Faßt man das Mengenverhältnis zwischen epithelialem und cutanem Pigment ins Auge, so entdeckt man gewisse Besonderheiten. Ganz allgemein fällt bei Vitiligo die Tatsache auf, daß in der Nähe der Grenze gegen die pigmentlose Haut die Zahl der Chromatophoren ungewöhnlich zunimmt. Die Zunahme erklärt sich nicht nur aus der an dieser Stelle häufigen Vermehrung des epithelialen Pigmentes allein (hyperpigmentierter Saum); wir bemerken sie auch in Fällen, wo dieser

Saum vollkommen fehlt. Dies spricht dafür, daß der Abfluß von Pigment nach der Cutis ein vermehrter ist und vielleicht im Zusammenhang steht mit epithelialen Zellalterationen, deren Ursache in den das Krankheitsbild auslösenden uns unbekannten Faktoren zu sehen ist. Auch Bloch spricht die Ansicht aus, daß das neugebildete Pigment in den pigmentierten Randpartien der Vitiligo von den Epithelzellen weniger festgehalten wird als in der Norm und dadurch in die Cutis abfließt.

In neuerer Zeit wird besonders von französischer Seite versucht, die Pathogenese der Vitiligo mit konkreten, entzündlichen Veränderungen in Verbindung zu setzen. Milian will wiederholt Entwicklung aus luetischen Erythemen beobachtet haben. Die Anschauung erscheint in dieser Fassung einseitig. Für das Vorhandensein eines entzündlichen Vorganges sprechen immerhin histologische Untersuchungen, welche nicht selten in den Randgebieten von Vitiligo das Vorhandensein von unscheinbaren diskreten Entzündungserscheinungen aufdecken.

Zusammenfassung.

Bei der Vitiligo ist der Verlauf der Depigmentierung in Epidermis und Cutis kein gleichzeitiger, sondern die Depigmentierung der Chromatophoren folgt derjenigen der epidermalen Pigmentzellen in einem mehr oder weniger großen Zeitintervall nach. Umgekehrt erscheinen die Chromatophoren dort, wo inmitten von Vitiligoherden neue Pigmentflecken auftreten, nicht sofort, sondern erst nach Ablauf einer gewissen Zeit. Im Gebiet der häufig hyperpigmentierten Ränder der Affektion läßt sich eine ungewöhnlich starke Vermehrung der Chromatophoren feststellen, auch dann, wenn das Epidermispigment nicht vermehrt ist.

Depigmentierungsvorgänge bei Entzündungen.

Zu den entzündlichen Veränderungen der Haut, welche am häufigsten zur Depigmentierung führen, gehören u. a. die Reaktion auf Radiumbestrahlung sowie nach Kohlensäurevereisung.

Depigmentierung nach Radiumbestrahlung.

12. IV. 1918. Pat. A. P. Radiumbestrahlung von 3 gleich intensiv pigmentierten Stellen im Innern eines großen, naeviformen Pigmentflecks.

14 Tage nach der Bestrahlung tritt eine lebhafte Reaktion auf mit Bildung von Blasen und Krusten. Nach Abfallen der Krusten erscheint im Zentrum der bestrahlten Felder eine livide, verdünnte, pigmentlose Epidermis, die sich in der Folge mit einer stark pigmentierten Randzone umgibt. Die bestrahlten Stellen wurden in folgenden Intervallen excidiert:

Am 28. V. 1918. 1. Excision. Sechs Wochen nach der Bestrahlung.

9. IX. 1918. 2. Excision. 5 Monate nach der Bestrahlung.



21. I. 1919. 3. Excision. 9 Monate nach der Bestrahlung.

1. Naevus vor der Bestrahlung: Klinisch tiefbrauner Fleck, histologisch lentigoartiger Pigmentfleck ohne Naevuszellen in der Cutis. Pigmentierung intensiv, vorwiegend in der Basalschicht. Im Papillarkörper ziemlich reichlich Chromatophoren mit grobkörnigem, globösem Pigment.

2. Bestrahlter Naevus nach 6 Wochen: Klinisch pigmentloser Fleck mit intensivem Pigmentsaum.

Histologisch a) Zentrum: Epidermis verbreitert mit großen hypertrophischen Zellen, bis auf ganz vereinzelte Zellgruppen völlig pigmentlos. Papillarkörper z. T. verstrichen, enthält noch eine große Zahl von Chromatophoren, die mit reichlichem, globösem Pigment gefüllt sind und eine kräftige Silberreaktion geben.

b) Periphere Übergangszone: Epithel verbreitert, schwach pigmentiert. In der Cutis sehr reichlich, z. T. massenhaft Chromatophoren mit ungeheurem Pigmentgehalt. Silberreaktion in allen Zellen positiv.

c) Hyperpigmentierter Rand: Epidermis von normaler Breite, maximal pigmentiert. In der Cutis massenhaft Chromatophoren. Silberreaktion in einem Teil der Granula negativ. In der Cutis sieht man unter a und b noch deutlich die Zeichen der abgelaufenen Entzündung, Vermehrung der Bindegewebszellen, Lymphocyteninfiltrate, Gefäßveränderungen. Bei c ist das Integument normal.

Dopareaktion: In der Epidermis kräftig. Fast ausschließlich in Melanoblasten, die z. T. schön zur Darstellung gelangen. Am stärksten reagiert Zone b, etwas schwächer Zone c, in Zone a reagieren nur vereinzelte Zellgruppen, welche natives Pigment in kleineren Mengen führen. In der Cutis zahlreiche Leukocytenschatten (Polyphenoloxydasereaktion).

3. Bestrahlter Naevus nach 5 Monaten: Klinisch atrophischer, depigmentierter Fleck mit dunklem Pigmentsaum. Histologisch:

a) Pigmentfreies Zentrum: die Epidermis atrophisch verdünnt, kaum 3—4 Zellagen breit, Papillarkörper verstrichen, leichte narbige Veränderungen in den obersten Cutisschichten. Pigmentgehalt bis auf ganz vereinzelte pigmentierte Zellgruppen vollständig negativ. Fast in der ganzen Ausdehnung finden sich Chromatophoren, z. T. mehr vereinzelt, z. T. gehäuft. Letzteres besonders in der Nähe der epithelialen Pigmentinseln. Ihr Pigmentgehalt ist nicht sehr groß, das Pigment erscheint ziemlich blaß.

Silberreaktion in allen Körnern positiv.

b) Intensiv pigmentierte Randzone: Epithel von normaler Breite, maximal pigmentiert. Cutis normal, enthält massenhaft Chromatophoren in der papillären und subpapillären Schicht mit sehr reichlichem Pigmentgehalt.

Silberreaktion positiv, in einzelnen Granula negativ.

c) Grenzzone gegen normale pigmentierte Haut. Epithel kräftig pigmentiert, etwas schwächer als bei b. In der Cutis reichlich Chromatophoren.

Silberreaktion positiv, in einzelnen Granula negativ.

Dopareaktion positiv in Zone b und c, negativ in Zone a.

4. Bestrahlter Naevus nach 9 Monaten: Klinisch weißer Fleck mit pigmentiertem Saum. Epitheliales Pigment sehr reichlich in der Randzone, nur vereinzelte pigmenthaltige Zellgruppen in der mittleren Zone. Chromatophoren in der pigmentierten Zone ganz außerordentlich reichlich, fast tumorartiges Infiltrat bildend, häufig auch an Stellen, wo die epitheliale Pigmentierung weniger intensiv ist. Zuweilen sieht man riesenhaft vergrößerte Zellen mit sehr reichlichem Pigmentgehalt. In der pigmentfreien atrophischen Zone nur noch spärliche, pigmentarme Chromatophoren, stellenweise Grüppchen bildend; ihr Pigment blaß, lichtbrechend. Silberreaktion positiv.

Dopareaktion positiv am Rande, negativ im Zentrum.



Zusammenfassung. Im Anschluß an eine Radiumbestrahlung kommt es nach Ablauf einer entzündlichen Reaktion zu einem dauernden Schwund des epithelialen Pigmentes im Zentrum der Felder. Der Rand, wo die Strahlenwirkung eine schwächere war, ist im Gegensatz dazu stark hyperpigmentiert. Diese Hyperpigmentierung dauert in gleicher Intensität monatelang an.

Die Dopareaktion ist im Zentrum negativ, mit Ausnahme vereinzelter, pigmentführender Zellgruppen; an den Rändern ist sie positiv.

Die Chromatophoren zeigen ein von den Pigmentzellen der Epidermis abweichendes Verhalten. Obwohl das Epidermispigment verschwunden ist, trifft man noch 9 Monate nach der Bestrahlung im Zentrum Chromatophoren an, allerdings in sehr stark verminderter Menge und mit relativ geringem Pigmentgehalt. Ihre Zahl ist noch am reichlichsten nach 6 Wochen, spärlicher nach 5 Monaten und am spärlichsten nach 9 Monaten. Im Gegensatz zum Zentrum ist die Zahl der Chromatophoren an den Rändern unter der pigmentierten Epidermis stark vermehrt, außerordentlich viel stärker, als den üblichen Mengenverhältnissen zwischen Cutis- und Epidermispigment entspricht. In den Präparaten von der 6. Woche fällt besonders der enorme Reichtum an Chromatophoren in der seitlichen Übergangszone auf, obwohl dort die Epidermis nur sehr wenig Pigment enthält.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß durch Vernichtung der epithelialen Pigmentfunktion durch die Radiumstrahlen die Epidermis pigmentfrei wird. Auch in der Cutis nimmt der Pigmentgehalt allmählich ab. Das Cutispigment verschwindet aber in einem viel langsameren Tempo als das Epidermispigment und überdauert dieses um viele Monate. Im Gegensatz zum Schwund des Pigmentes im Zentrum beobachtet man eine ganz ungewöhnliche Vermehrung des cutanen Pigmentes an den Rändern, welche Hand in Hand geht mit einer Hyperpigmentierung der Epidermis, dieselbe aber quantitativ um vieles übertrifft. Wir müssen daher annehmen, daß an diesem Orte die Pigmentabgabe der hyperpigmentierten Epidermiszellen eine über die Maßen vermehrte ist, vielleicht als der Ausdruck einer latenten Schädigung durch die Bestrahlung.

Auch die relativ beträchtlichen Chromatophorenhäufungen in der Umgebung der in der pigmentlosen Zone noch vorhandenen pigmentierten Epithelinseln sprechen für einen ungewöhnlich starken Pigmentabfluß aus den radiumgeschädigten Epidermiszellen.

Fall H. L. Radiumbestrahlung einer normalen Hautstelle am Unterleib. Nach Ablauf einer bullösen Reaktion hinterbleibt ein pigmentloser atrophischer Fleck mit hyperpigmentiertem Rand.

Excision nach der Bestrahlung: Histologie:

Das scheinbar pigmentlose Zentrum enthält noch vereinzelte Gruppen von epithelialen Pigmentzellen, welche nur schwach pigmentiert sind. In der Cutis, welche keine Entzündungserscheinungen mehr aufweist, liegt eine außerordentlich große Zahl von Chromatophoren in diffuser Verteilung, also ohne besondere Beziehungen zu den epithelialen Pigmentinseln. Der hyperpigmentierte Rand besteht aus 2 Zonen, einer äußeren, die in die normale Haut der Umgebung übergeht und nur spärliche Chromatophoren enthält, und einer inneren, in der Epidermis etwas weniger pigmentierten, in welcher reichlich, stellenweise sogar massenhaft Chromatophoren liegen.

Dieser Fall entspricht vollkommen dem vorhergehenden (Excision nach 6 Wochen): Liegenbleiben der Chromatophoren im Gebiete des pigmentierten Zentrums, massenhafte Vermehrung unterhalb des hyperpigmentierten Randes, eine Vermehrung, deren Extravaganz beim Vergleich mit der angrenzenden normalen und ebenfalls kräftig pigmentierten, aber viel chromatophorenärmeren Haut besonders hervortritt.

Die Vermutung, daß eine verborgene Zellalteration den vermehrten Pigmentabfluß bedingt, wird durch dieses Bild von neuem nahegelegt, obwohl histologisch an den Zellen der Epidermis grobe, pathologisch-anatomische Veränderungen nicht angetroffen werden und ich auf eine Deutung von Gelegenheitsbefunden lieber verzichte. Der reichliche Chromatophorengehalt des pigmentlosen Zentrums spricht dafür, daß im Reaktionsstadium sehr reichlich Pigment in die Cutis gelangt ist.

Depigmentierung nach Kohlensäureschneeapplikation.

Pat. H. G. Behandlung einer mittelkräftig pigmentierten Haut mit Kohlensäureschnee. Nach 24 Stunden beginnen sich die Epidermis und der Papillarkörper abzulösen, nach 48 Stunden besteht eine große Blase.

Excision: Die gesunde Haut enthält Pigment in mittlerer Menge. In der Cutis vereinzelte Chromatophoren. Die Reaktionsstelle zeigt eine blasig abgehobene, z. T. nekrotische Epidermis. Die Cutis ist entzündlich infiltriert, enthält ungefähr dieselbe Anzahl Chromatophoren wie die gesunde Haut. Die Dopareaktion ist positiv in der gesunden Haut, mit Ausnahme eines schmalen, an die Blase angrenzenden Streifens. Der negativ reagierende Streifen weist deutlich die Zeichen einer cellulären Schädigung auf: Ödematisierung des Epithels, schlechte Färbbarkeit der Kerne, Auflockerung der Epidermis-Cutisgrenze.

Nach 3 Wochen ist die Reaktion vollkommen abgeheilt. An Stelle der Blase findet sich ein blaßroter, pigmentloser Fleck mit leicht hyperpigmentierten Rändern.

Excision: Unter der vollständig pigmentlosen, etwas verbreiterten Epidermis im Zentrum des Fleckes finden sich immer noch vereinzelte Chromatophoren wie vor 3 Wochen. Unter der leicht hyperpigmentierten Randzone ist ihre Zahl dagegen stark vermehrt. Die Dopareaktion ist positiv bis unmittelbar an die pigmentlose Zone heran.

Nach 12 Wochen besteht ein atrophischer weißer Fleck mit hellbraunem Pigmentsaum.

Excision: Dem Zentrum entspricht eine pigmentlose, atrophische, papillenlose Epidermis; in ihrer Mitte liegt eine umschriebene Pigmentinsel. In der Cutis noch immer vereinzelte Chromatophoren mit blaß gefärbten, spärlichen Pigmentkörnern. Der pigmentierte Rand weist eine ziemlich kräftig pigmentierte Epidermis auf. In der Cutis finden sich spärliche Chromatophoren, an Zahl bedeutend ge-



ringer als in den Schnitten von der 3. Woche und nicht reichlicher als in der angrenzenden normalen Haut.

Zusammenfassung. Bei Kohlensäureschneeapplikation kommt es zur blasigen Abhebung der Epidermis in toto. Die nachwachsende Epidermis ist pigmentfrei. In der Cutis bleibt das vor dem Eingriff vorhandene Pigment liegen, nimmt aber allmählich an Intensität ab. An den Rändern erscheint vorübergehend im Zusammenhang mit deutlich manifesten Symptomen der Schädigung im Epithel eine Vermehrung der Chromatophoren, welche später trotz andauernder Hyperpigmentierung der Epidermis wieder zurückgeht.

Fall H. G. Pigmentnaevus mit Kohlensäureschnee behandelt. Blasige Abstoßung der Epidermis. Heilung unter Depigmentierung des Zentrums, welches einen leicht schiefergrauen Ton aufweist.

Excision nach 5 Wochen. Es handelt sich um einen rein hyperpigmentierten Fleck ohne Naevuszellen. Im Bereiche des Zentrums ist die Epidermis etwas verdickt und schwach pigmentiert. Die Pigmentierung betrifft ausschließlich reich verzweigte Melanoblasten, welche schon in den Nativschnitten als solche zu erkennen sind. In der Cutis liegt noch das gesamte Chromatophorenmaterial wie vor der Behandlung. Ein zum Vergleich excidierter Naevus derselben Pat. bot in der Cutis dasselbe Bild dar. Auch die der normalen Haut entsprechenden Ränder der Epidermis sind im Schnitt fast vollständig pigmentlos; in der Cutis liegen spärliche Chromatophoren.

Dopareaktion im Zentrum in den Melanoblasten sehr stark positiv. Die Reaktion steht in gar keinem Verhältnis zum geringen Pigmentgehalt und spricht dafür, daß die Oxydase erst seit kurzem in Tätigkeit ist, so daß die Pigmentbildung noch keinen hohen Grad erreicht hat.

Zusammenfassung. 5 Wochen nach der Kohlensäureschneebehandlung eines naevoiden Pigmentfleckes findet sich in der Cutis ein reichliches Chromatophoreninfiltrat als Überbleibsel der früheren Pigmentierung. Die Epidermis ist annähernd pigmentlos, bis auf eine Anzahl von Melanoblasten, welche anscheinend erst seit kurzem wieder in Pigmentaktion getreten sind.

Da bei der Kohlensäureschneebehandlung die Epidermis zumeist in toto als Blase abgeworfen wird, so kommt es nicht zu einem „Abfluß" von Pigment, d. i. zu einer Vermehrung der Chromatophoren. Diese bleiben in der vor der Behandlung vorhandenen Menge liegen und überdauern den Eingriff um längere Zeit. An den Rändern, wo die Schädigung eine geringere war, antwortet die Epidermis mit einer Hyperpigmentierung. Ein vermehrter Pigmentabfluß in die Cutis findet aber im Gegensatz zur Radiumhaut nicht statt, oder nur am Anfang in einem Momente, wo noch zahlreiche Zellen eine deutliche, aber rasch vorübergehende Schädigung aufweisen.

Wir können schon aus diesen wenigen Beispielen (Tab. S. 376) ersehen, daß auch in den Narben dieselben Verhältnisse im Verhalten der Chromatophoren angetroffen werden. In frischen Narben, deren Alter bloß Wochen oder Monate beträgt, finden sich noch Pigmentzellen in der



Pigmentverhältnisse in Narben.

	Epidermis	Cutis	Dopareaktion
1. Circa 2 Monate alte Narbe nach Pyrogallolbehandlung eines Lupus auf der linken Wange.			
a) Livides pigmentloses Zentrum. . . .	—	+	—
b) Brauner Pigmenthof (erst in den letzten Wochen entstanden)	+ + +	(+) nur ganz vereinzelte pigmentarme Exemplare	+ +
2. Frische Verbrennungsnarbe einer pigmentreichen Haut im Nacken.			
a) Bläulich livides, pigmentloses Zentrum	—	+ + +	—
b) Pigmentierte Umgebung	+ +	+ +	—
3. Mehrere Jahre alte, tertiär luetische Narbe mit pigmentiertem, braunem Rand.			
a) Weißes, atrophisches Zentrum . . .	—	—	—
b) Tiefbrauner Pigmenthof mit ebenfalls noch atrophischer Epidermis	+ + +	+ +	+ +
c) Normale Haut	+	(+)	(+)
4. Mehrere Jahre alte Röntgenatrophie mit fleckförmigen Hyper- und Depigmentierungen.			
a) Pigmentlose Flecke	—	—	—
b) Pigmentierte Flecke	+ +	+ +	—

Cutis mit spärlichen, blaßgefärbten Pigmentkörnern bei vollständiger Abwesenheit von Pigment in der Epidermis. In älteren Narben sind diese Zellen verschwunden. Die Verhältnisse entsprechen vollständig denjenigen in frischen und alten Vitiligoflecken. Ich möchte betonen. daß ich diese 4 Fälle angeführt habe, um das Verhalten der Narben im allgemeinen zu illustrieren; ich bin mir aber bewußt, daß eine Auffassung der Narben als eine einheitliche pathologische Veränderung nicht zulässig ist, und daß gerade im Hinblick auf die Besonderheiten des Pigmentstoffwechsels die Pathogenese der Narbenbildung (z. B. Strahlenwirkung im Gegensatz zu Trauma) von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Ich werde noch darauf zurückkommen.

Depigmentierung bei einer Reihe von entzündlichen Hautdermatosen.

1. Lichen ruber planus. Excision einer mehrere Wochen alten Efflorescenz am Rande eines größeren Herdes am Oberschenkel. Die Affektion zeigte bisher keine klinisch erkennbare Neigung zur Pigmentierung.



a) normale Haut; sehr schwach pigmentiert, in der Cutis spärliche Chromatophoren.

b) Papel, für Lichen ruber planus charakteristische Veränderungen, Akanthose, fleckförmige Granulose, starkes Ödem des Papillarkörpers mit massivem Lymphocyteninfiltrat, Auflockerung der Basalschicht mit Degenerationserscheinungen an zahlreichen Zellen. Im Epithel wenig Pigment, ungefähr in gleicher Menge wie in der normalen Haut. Keine Hyperpigmentation am Rande. In der Cutis massenhaft reich mit Pigment beladene Chromatophoren. Silberreaktion positiv, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung: Obwohl die Zeichen einer Hyperpigmentierung fehlen, besteht als Folge einer durch den Krankheitsprozeß bedingten Zellschädigung vermehrter Abfluß von der Epidermis in die Cutis, so daß dort Pigment in reichlicher Menge zur Resorption gelangt.

2. Lichen ruber verrucosus. Alter chronischer Herd, stark prominierende blaurote, hyperkeratotische Papel mit intensiv pigmentiertem Rand.

Histologischer Befund: Mächtig akanthotische Epidermis, starke Hyperkeratose. Während die Hauptpartie des Herdes pigmentfrei ist, zeigen die Ränder eine zunehmende Pigmentierung, welche beim Übergang ins Gesunde ihr Maximum erreicht. Chromatophoren finden sich in mittlerer Menge unter der normalen Haut, zahlreicher in der hyperpigmentierten Zone, in außerordentlich großer Menge einwärts davon, trotz des hier abnehmenden Pigmentgehaltes in der Epidermis. Noch weiter nach dem Zentrum der Papel findet man zerstreute Chromatophoren, welche bereits unter völlig pigmentloser Haut liegen. In den mittleren Partien der Papel ist auch die Cutis frei von Pigment.

Die Dopareaktion ist kräftig in der normalen Haut und in der hyperpigmentierten Zone, sehr schwach bis negativ einwärts davon, auch dort, wo die Epidermis noch pigmenthaltig ist.

Schlußfolgerung: Die Pigmentierung am Rande der Efflorescenz ist keine stationäre, sondern sie verschiebt sich entsprechend der Ausdehnung des Krankheitsprozesses peripherwärts. Dafür spricht erstens die negative Dopareaktion im innersten noch pigmentierten Bezirk der Epidermis als Zeichen des Erlöschens der Oxydasefunktion an diesem Orte und zweitens das Vorhandensein von Chromatophorenhaufen unter bereits pigmentloser Epidermis (ähnlich wie bei Vitiligo). Sehr auffallend ist die außerordentliche Vermehrung der Chromatophoren am Rande der Papel und selbst noch ein Stück weit einwärts davon als Zeichen wiederum einer außerordentlich vermehrten Pigmentabfuhr aus pathologisch veränderter Epidermis.

Derselbe Herd mehrere Wochen nach einer kräftigen Röntgenbestrahlung: Die Papel ist merklich abgeflacht. Die Randpigmentierung hat noch eine weitere Steigerung erfahren.

Excision: Massive Pigmentierung der Epidermis in der an die Papel angrenzenden Hautzone. Schwächere zu beiden Seiten. Die Zahl der Chromatophoren hat an allen Stellen noch erheblich zugenommen. Ihr Maximum befindet sich in den Randpartien des Krankheitsherdes, also wiederum einwärts von der am stärksten pigmentierten Epidermiszone. Hier ist die Cutis bis in ihr oberstes Drittel hinab mit Pigmentzellen ganz übersät, so daß diese sogar mit den Infiltratzellen in Konkurrenz treten.

Die Dopareaktion ist dem Pigmentgehalt entsprechend sehr kräftig an allen pigmentierten Stellen.

Wir sehen somit als Folge einer Röntgenbestrahlung eine weitere, exzessive Pigmentbildung in der Epidermis, verbunden mit einer enormen Vermehrung der Chromatophoren der Cutis, und zwar fast ausschließlich und in außerordentlich hohem Grade im pigmentierten Bereich des Krankheitsherdes und nicht in dem daran anstoßenden, in der Epidermis viel stärker pigmentierten rel. intakten Randgebiet.

3. Psoriasis vulgaris: Frische, etwa 14 Tage alte Efflorescenzen auf kräftig pigmentierter Haut. Brünettes Individuum.

Excision: Histologisch enthält die normale Haut sehr reichlich Epidermispigment und in der Cutis eine relativ geringe Zahl von Chromatophoren. Die Papel, welche die für eine Psoriasis charakteristische Veränderung zeigt (Akanthose, Parakeratose, leichtes Ödem des Papillarkörpers), weist in der Basalschicht nur einen sehr geringen Grad von Pigment auf. Die Dopareaktion ist dagegen noch deutlich positiv, nur wenig schwächer als in der normalen Haut. Dies spricht dafür, daß die Pigmentaktion noch im Gange ist. In der Cutis liegt eine reichliche Menge von Chromatophoren, mindestens drei- bis viermal soviel wie in der gesunden Haut.

Silberreaktion positiv in einem Teil der Granula, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung. Durch die entzündliche Veränderung in der Psoriasispapel kommt es zu einer vermehrten Abgabe von Pigment im Vergleich zur normalen Haut. Die Folge davon ist eine Häufung von Chromatophoren unter dem scheinbar pigmentarmen Epithel.

4. Lichen ruber planus. Typische Lichenpapel mit bräunlichem Pigmentsaum. Histologisch charakteristisches Bild. Hypertrophie und stellenweise Homogenisation der Epidermiszellen, fleckenweise Granulose. In der Cutis massives Lymphocytenfiltrat mit scharfer Begrenzung nach unten.

In der Basalschicht spärliche Mengen von Pigment, viel reichlicher in der angrenzenden normalen Haut, welche kräftig braun erscheint. In der Cutis im ganzen Bereich der Papille massenhaft Chromatophoren (30—50, gegenüber 3—6 in der normalen hyperpigmentierten Haut).

Silberreaktion positiv in der Mehrzahl der Granula, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung. Die epidermale Pigmenttätigkeit ist im Bereiche der Lichenpapel nicht erloschen. Der krankhafte Zustand der Zellen hat aber eine stark vermehrte Abgabe von Pigment zur Folge; der Chromatophorengehalt ist darum im Krankheitsherd ungewöhnlich gesteigert, trotz der scheinbar geringen Pigmentierung der Epidermiszellen.

5. Exfoliierende Erythrodermie nach Ekzem. Klinisch diffuse Rötung, Infiltration und Schuppung der Haut. Histologisch: Epidermis stellenweise verbreitert, stellenweise verschmälert, Papillen abgeflacht, fleckweise Parakeratose und Hyperkeratose. Die Zellen der Basalschicht und des Rete z. T. normal, z. T. deutlich verändert ödematisiert mit vakuolär degenerierten oder pyknotischen Kernen. In der Basalschicht findet sich nur wenig Pigment in prachtvollen, selbst in den gefärbten Schnitten gut zu erkennenden Melanoblasten.



In der Cutis besteht Ödem des Papillarkörpers und ein reichliches Lymphocyteninfiltrat. Die Zahl der Chromatophoren ist außerordentlich vermehrt, sie beträgt 20 bis 30 pro Immersionsgesichtsfeld.

Schlußfolgerung. Durch die chronische Entzündung ist trotz der deutlich erkennbaren Schädigung der Epidermis die Pigmentbildung nicht vernichtet worden, doch besteht als Folge dieses Zustandes eine außerordentlich vermehrte Abfuhr von Pigment nach der Cutis. Die Hauptmenge des Pigmentes gelangt dadurch in die Cutis.

6. Primäraffekt am Penis: Klinisch charakteristisches Bild der Initialsklerose. Bei der Excision wurde der Schnitt tangential an den Rand der Papel geführt, so daß zu beiden Seiten normale Haut und im Zentrum die infiltrierten aber noch nicht ulcerierten Randzonen des Primäraffekts liegen.

Histologisch typisches Bild. Massive Plasmazelleninfiltration der Cutis. Epidermis aufgelockert, ödematös, von Wanderzellen durchsetzt. Pigmenttätigkeit noch nicht völlig erloschen. Epidermales Pigment an den Rändern relativ reichlich, im Zentrum nur spurweise vorhanden. Dopareaktion dementsprechend an den Rändern stärker, im Zentrum noch andeutungsweise positiv. Chromatophoren an den Rändern ziemlich zahlreich (10—15 pro Gesichtsfeld), im Zentrum noch reichlicher (ca. 20—30).

Schlußfolgerung. Die entzündlich geschädigte Epidermis bildet noch Pigment. Dabei geht aber ein großer Teil desselben an die Cutis verloren.

Aus den mitgeteilten Befunden der Pigmentalteration bei entzündlichen Dermatosen, welche nur isolierte Beispiele darstellen, läßt sich wohl mit Sicherheit annehmen, daß die im Krankheitsherd beobachtete oft sehr starke Vermehrung der Chromatophoren mit dem Krankheitsprozeß in ursächlichem Zusammenhang steht. Wenn wir für das Freiwerden von Pigment eine Schädigung der pigmentführenden Zellen angenommen haben, so finden wir gerade in den Verhältnissen bei Entzündungen eine Bestätigung dafür. Wir sehen nämlich, daß dort, wo die epidermale Pigmentfunktion unter der Einwirkung der Krankheit nicht vollständig sistiert, ja gelegentlich sogar eine Steigerung erfährt, eine außerordentlich starke Vermehrung der Chromatophoren in der Cutis stattfindet, welche durchaus nicht den Mengenverhältnissen entspricht, wie wir sie in der normalen Haut anzutreffen gewohnt sind. Man kann diese Erscheinung nicht anders deuten, als durch die Annahme, daß die pathologisch geschädigten Zellen ihr Pigment viel weniger leicht festzuhalten vermögen, und dasselbe darum in vermehrter Menge in die Cutis abgegeben wird.

Es ist interessant, daß seinerzeit (1892) schon Jadassohn auf diese Eigentümlichkeit in den Pigmentierungsverhältnissen aufmerksam gemacht hat. Jadassohn sagt darüber folgendes: „Solange nämlich die Entzündung (bei Pityriasis rubra) fortbesteht, so lange bilden sich zwar in der Cutis immer wieder Pigmentmassen, dieselben werden aber



nicht oder in auffallend geringem Maße in die Epidermis transportiert. Das läßt sich bei Papeln, die in Hyperpigmentierung übergehen, ebensogut konstatieren, wie bei der Psoriasis, wie beim Lupus erythematodes, bei dem ich recht reichlich Pigment im Papillarkörper gefunden habe, und bei seborrhoischem Ekzem." Ich zitiere den Autor wörtlich, weil in seinen Angaben eine völlige Bestätigung meiner eigenen Befunde liegt. Jadassohn stand allerdings damals auf einem gänzlich verschiedenen Standpunkt. Die Auffassung Ehrmanns teilend, daß der Ursprung des Epidermispigmentes in der Cutis gelegen sei, betrachtete Jadassohn die bei Entzündungen erfolgende Häufung der Chromatophoren als das Zeichen dafür, daß die geschädigte Epidermis zur Aufnahme von Pigment nicht imstande sei, was eine Art Pigmentstauung in der Cutis, ja selbst eine Rückstauung in die Lymphdrüsen zur Folge habe. Jadassohn fährt in seiner Arbeit wörtlich weiter: „In allen diesen Fällen findet trotz reichlicher Ansammlung von Pigment im Papillarkörper keine Übertragung in das Epithel statt; dagegen macht sich eine solche sehr vielfach nach Ablauf der Entzündung geltend." Auch diese Bemerkung entspricht einer vollkommen richtigen Beobachtung. Betrachtet man nämlich die Verhältnisse im Heilungsstadium gewisser Affektionen, welche mit einer lebhaften Pigmentierung einhergehen, so kann man feststellen, daß in der Epidermis reichlich Pigment, in der Cutis dagegen nur spärlich oder gar kein Pigment liegt. Die Deutung, die wir und wohl auch Jadassohn heute dieser Erscheinung geben, ist allerdings der in den zitierten Worten enthaltenen vollkommen entgegengesetzt.

Als Beispiele führe ich folgende Fälle an:

1. Pat. S. Abheilende, seit kurzer Zeit in lebhafter Pigmentation begriffene Excoriation bei Scabies.

Histologie: Epidermis etwas verbreitert, Zellen normal, überall gut gefärbt. In der Cutis liegen noch die Reste eines zelligen Infiltrates. In der Basalschicht besteht eine sehr intensive Pigmentierung sämtlicher Zellen, worunter auch verzweigte Melanoblastenfiguren zu erkennen sind. In der Cutis keine Spur von Pigment mit Ausnahme ganz vereinzelter Zellen mit spärlichen Granulis.

Hier hat also in einer wieder gesundeten Epidermis als das Zeichen einer kräftigen Regeneration ein intensiver Pigmentationsprozeß eingesetzt, der klinisch schon ca. 14 Tage lang besteht, ohne im mindesten zu einer nennenswerten Pigmentierung der Cutis zu führen. Man hat entschieden den Eindruck, daß nicht allein die relativ kurze Zeit seit Bestehen der Pigmentierung die Schuld daran trage, sondern vielmehr der normale Zustand der Epidermiszellen: Die Bedingungen für das Zustandekommen eines Pigmentabflusses sind in diesem Falle ungünstige.

2. Pat. R. Ausgedehntes Salvarsanexanthem im Abheilungsstadium.



Haut noch leicht infiltriert und etwas schuppend, Oberfläche intakt.

Histologie: Die Epidermis zeigt nur noch unbedeutende Veränderungen, stellenweise parakeratotische Schuppenauflagerung und vereinzelte Wanderzellen. In der Cutis besteht noch ein sehr massives Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen. In der Epidermis ist eine intensive Pigmentierung im Gang, welche ausschließlich auf das System der Melanoblasten beschränkt ist. Diese bilden ein schon in ungefärbten Schnitten deutlich erkennbares, mäandrisches Geflecht reichlich verzweigter, intensiv pigmentierter, dendritischer Zellen. In der Cutis findet sich keine Spur von Pigment.

Dieser Fall ist das Analogon zum Vorhergehenden und spricht dafür, daß eine Pigmentierung im Ausheilungsstadium einer Affektion nicht oder nicht notwendigerweise zur Chromatophorenbildung führt, weil das Moment der Zellschädigung in den Hintergrund getreten ist. Daß in diesem besonderen Falle eine junge Pigmentierung vorliegt, das dürfen wir aus dem reichen Auftreten schön entwickelter Melanoblasten schließen, eine Erscheinung, welche beim Menschen fast ausschließlich im Zusammenhang mit reparativen oder proliferativen (spitzes Kondylom) Prozessen beobachtet wird, während sie beim Tier häufig zum normalen Bilde gehört.

Die Verhältnisse der Chromatophorenpigmentierung bei Belichtung.

Ein sehr beliebtes Objekt zum Studium der Pigmentierungs- und Depigmentierungserscheinungen ist die sonnenbestrahlte Haut. Die schon vor Jahren von Grund, sowie von Meirowsky und seinem Schüler Helmich und neuerdings von Meyer ausgeführten Untersuchungen wurden an sonnenbelichteter Kaninchenhaut angestellt.

Trotzdem bildet gerade die Lichtpigmentierung ein Problem, dessen Lösung größere Schwierigkeiten bereitet, als man auf den ersten Blick erwartet. Die Schwierigkeiten liegen hauptsächlich darin begründet, daß im Verhalten der Haut große individuelle Verschiedenheiten bestehen, und daß ferner der Entzündungs- oder sagen wir lieber Schädigungsgrad der Zellen für das Zustandekommen der Chromatophorenpigmentierung eine sehr wesentliche Rolle spielt. Dies lehren folgende Beispiele:

1. Fall. Pat. H. L., in Behandlung wegen Tuberkuliden. Im Anschluß an eine Reihe kräftiger Sonnenbestrahlungen erscheint ein kräftiges Lichterythem mit starker Rötung, Schwellung und nachfolgender Abschuppung der Haut. 8 Tage nach der Insolation ist die Haut tief dunkelbraun pigmentiert.

Excision: Epidermis maximal pigmentiert, nicht nur an ihrer Basis, sondern bis hinauf in die obersten Lamellen der Hornschicht.

Dopareaktion: Sehr stark, bandförmig, unter Darstellung prachtvoller Melanoblasten.

Im Papillarkörper massenhaft Aussaat von Chromatophoren. Die Pigmentzellen dringen häufig in Begleitung von Gefäßzügen bis tief in das Stratum reticulare hinab. Die oberflächlichen Chromatophoren sind weitaus am stärksten



pigmentiert und enthalten das oft sehr grobschollige Pigment in einem tief gelbbraunen Farbenton. Mit wachsender Entfernung von der Oberfläche werden die Zellen pigmentärmer, das Pigment blasser, stärker lichtbrechend.

Silberreaktion: Nur in einem relativ geringen Teil der Granula positiv fast ausschließlich in den obersten Lagen des Papillarkörpers, während die nicht reagierenden Granula im ganzen Ausbreitungsbezirk der Chromatophoren zu finden sind.

Resultat: Der histologische Befund ergibt, daß in der Epidermis eine sehr intensive Pigmentierung im Gange ist, so daß sogar reichlich Pigment auf dem Wege nach oben, d. h. mit der Hornschicht abgestoßen wird, ein Vorgang, der in der menschlichen Haut — wenigstens in dieser Stärke — zu den Seltenheiten gehört. Ein großer Teil des Pigmentes ist auch nach der Cutis abgewandert.

Die Silberreaktion wirft ein interessantes Licht auf die Verhältnisse. Wir haben weiter oben gesehen, daß frisch in Bindegewebszellen aufgenommenes Pigment die Silberreaktion nicht gibt. Diese Eigenschaft gewinnt das Pigment erst nach längerer Lagerung in der Zelle. Durch Vorbehandlung mit Alkalien kann man in vorher negativ reagierenden Granula eine positive Reaktion erzielen. Dies gelang auch im vorliegenden Fall mit Leichtigkeit.

Wir dürfen hieraus den Schluß ziehen, daß diejenigen Granula, welche spontan positive Silberreaktion geben, den älteren Pigmentelementen entsprechen, während alle jene Granula, welche negativ reagieren, frisch in die Zelle aufgenommenes Material darstellen. Der große Reichtum an jungem Pigment und die Art und Weise, wie es über ein breites Feld weit in die Cutis hinein ausgestreut ist, spricht mit Deutlichkeit dafür, daß vor kurzer Zeit ein sehr lebhafter Pigmentausfluß aus der Epidermis in die Cutis stattgefunden haben muß. Der Zusammenhang dieser Pigmentüberschwemmung der Cutis mit der entzündlichen Lichtreaktion liegt auf der Hand.

Das spärliche silberpositive Pigment stellt den Pigmentgehalt der Chromatophoren vor der Sonnenbelichtung dar.

2. Fall. H. M., in Behandlung wegen Lupus vulgaris. Bestrahlung eines normalen Hautfeldes am rechten Oberschenkel täglich mit der Quarzlampe durch drei Monate hindurch. Die Intensität wurde derart abgestuft und in sorgfältigster Weise gesteigert, daß eine entzündliche Reaktion vermieden wurde. Da der Oberschenkel in der Regel nur spärlich Chromatophoren enthält, im Vergleich beispielsweise zur Rückenhaut, so erschien mir diese Stelle zum Versuche besonders geeignet.

Nach 3 Monaten war die Haut kräftig braun pigmentiert und sah im übrigen normal aus. Es wurde eine Excision vorgenommen, welche zur Hälfte im bestrahlten, zur Hälfte im unbestrahlten Gebiete lag.

Histologie: Nicht bestrahlte Haut. In der Epidermis sehr spärlicher Pigmentgehalt, fast ausschließlich in der Basalschicht. Dopareaktion schwach fleckförmig (zerstreute Melanoblastenschatten). In der Cutis ganz außerordentlich spärliche Chromatophoren (in jedem Gesichtsfeld bei Immersion eine Zelle).



Bestrahlte Haut: Pigmentgehalt in der Epidermis bedeutend vermehrt, einer kräftigen Hautpigmentierung entsprechend, fast ausschließlich auf die Basalschicht beschränkt. In den höheren Schichten finden sich nur spärliche Körnchen, auch in der Hornschicht. Dopareaktion kräftig, zahlreiche Melanoblasten.

In der Cutis ist die Zahl der Chromatophoren nicht vermehrt, immer noch ca. 1 pro Gesichtsfeld. Keine Spur von entzündlichen Erscheinungen.

Resultat: Trotz der kräftigen und schon seit Wochen andauernden Vermehrung des epithelialen Pigmentes läßt sich keine nennenswerte Vermehrung der Chromatophoren feststellen. Entzündliche Reaktionen sind im Laufe der Bestrahlungen nicht aufgetreten.

Es wurden nun in Fortsetzung des Versuches eine Reihe intensiverer Bestrahlungen verabfolgt, in der Absicht, leicht entzündliche Reaktionen zu erzeugen. Dies gelang nicht, da die Haut durch ihren Pigmentgehalt schon einen hohen Grad von Unempfindlichkeit erreicht hatte, der auch mit der Steigerung der Dosis, welche am Schlusse sehr beträchtlich war, Schritt halten konnte. Die Pigmentierung nahm dabei noch weiter zu und hatte nach Verlauf von 14 Tagen einen tiefbraunen Farbenton erreicht.

Excision aus pigmentierter und normaler Haut.

Histologie: Normale Haut wie oben.

Bestrahlte Haut: Epidermis sehr intensiv pigmentiert, immer noch vorwiegend basal, in schwächerem Grade bis in die Hornschicht. Letztere enthält stellenweise ziemlich reichlich Pigmentkörner. Dopareaktion: Maximal positiv, tiefschwarzes Band, innerhalb dessen Einzelheiten fast nicht mehr erkannt werden können.

Cutis: Die Zahl der Chromatophoren hat nur ganz wenig zugenommen (ca. 2—3 pro Gesichtsfeld), muß also immer noch als eine sehr geringe bezeichnet werden und steht in gar keinem Verhältnis zum Pigmentgehalt der Epidermis.

Es war demnach in dem vorliegenden Falle trotz intensiven Bestrahlungen nicht gelungen, einen nennenswerten Abfluß von Pigment nach der Cutis zu erzeugen. Entzündliche Reaktionen waren im Verlauf der Lichtbehandlung nicht aufgetreten. Um das gewollte Resultat mit größerer Sicherheit zu erreichen, wurde nun zur Radiumbestrahlung übergegangen. Dosierung wie im Fall L. L.

Drei Wochen nach der Bestrahlung Dermatitis mit Blasen- und Krustenbildung. Abheilung mit glattem, pigmentlosem Fleck, an dessen Rand sich allmählich ein Pigmentsaum entwickelt.

Excision dieser Radiumstelle sowie Partien der früher quarzbestrahlten und nichtbestrahlten Haut. Die Epidermis ist im Gebiete des hellen Fleckes etwas verdickt und bis auf vereinzelte, isolierte Zellinseln vollkommen pigmentfrei. Beim Übergang in die normale Haut setzt eine intensive Pigmentierung ein, welche rasch maximal wird und bis hinauf ins Stratum corneum reicht, in welchem feinstes staubförmiges Pigment in reichlicher Menge liegt.

In der Cutis finden sich noch die Überreste der stattgehabten Entzündung in Form zelliger, perivasculärer Infiltrate. Sehr charakteristisch ist Zahl und Verteilung der Chromatophoren. Dieselben sind unterhalb der pigment-



losen Epidermis außerordentlich reichlich, besonders in der Nähe der Randpartie, aber auch im Zentrum. Jener Randteil, in welchem die Epidermis zwar bereits pigmentiert, aber noch verbreitert und hypertrophisch erscheint, weist ebenfalls noch reichliche Chromatophoren auf. In der daran anstoßenden, intensiven Pigmentzone, in welcher die Epidermis normales Aussehen hat, finden sich nur noch ganz außerordentlich spärliche Pigmentzellen, kaum reichlicher, wie sie in den früheren Schnitten angetroffen wurden.

Das Chromatophorenpigment ist auffallend grobschollig. Freies Pigment ist nicht anzutreffen.

Die Dopareaktion ist stark positiv im pigmentierten Randsaum, schwächer in der daran anstoßenden normalen Haut. In der pigmentfreien Zone finden sich entsprechend der Lage der Pigmentinseln einzelne Gruppen von stark reagierenden dendritischen Melanoblasten.

Eisenreaktion in den Pigmentkörnern überall negativ.

Die Excisionen aus früher bestrahlter und nichtbestrahlter Haut zeigen in der Cutis nur ganz vereinzelte Chromatophoren, ungefähr so viel wie früher.

Schlußfolgerung: Das Ergebnis dieses Versuches ist folgendes: Durch wiederholte Belichtung unter Vermeidung entzündlicher Reaktionen kommt es zu einer intensiven Pigmentierung der Haut. Eine Vermehrung der Chromatophoren in der Cutis findet nicht statt und selbst lange nach Ablauf des Pigmentierungsvorganges, nachdem die Epidermis wieder zu ihrem früheren Pigmentgehalt zurückgekehrt ist, bleibt die Cutis fast frei von Pigment.

Die Verhältnisse ändern sich erst durch die Radiumbestrahlung. Diese hat eine tiefgreifende Veränderung der Epidermiszellen zur Folge, welche im Gegensatz zur Lichtreaktion nicht sofort einsetzt, sondern allmählich sich entwickelt und lange anhält. Durch die starke Schädigung der Epidermis kommt es zu einem massenweisen Austritt von Pigment, und als Folge davon erscheinen in der Cutis Chromatophoren in großer Zahl. Im Moment der Untersuchung ist die Epidermis im Zentrum pigmentfrei, die Cutis dagegen noch stark pigmentiert.

Wir sehen, daß es demnach doch gelingt, auch dann noch eine cutane Pigmentierung zu erzeugen, wenn in der Haut die Neigung dafür nur sehr gering vorhanden ist. Das Moment aber, welches zur Pigmentierung der Cutis geführt hat, ist hier unzweifelhaft die schwere Schädigung, welche durch die Bestrahlung die Epidermiszellen getroffen hat.

Es ist klar, daß durch diese wenigen Beispiele die Verhältnisse der Pigmentabfuhr bei Lichtreaktion der Haut noch nicht genügend geklärt sind, und noch weitere an Einzelfällen durchgeführte Studien notwendig sind.

Soviel läßt sich aber schon aus den wenigen Beobachtungen feststellen:

1. Die Vermehrung der Chromatophoren ist keine notwendige Folgeerscheinung der Lichtreaktion. Trotz intensiver Pigmentierung der Epidermis und auch in der Periode



der daran anschließenden Depigmentierung braucht es nicht zu einem Pigmentabfluß nach der Cutis zu kommen.

2. Die Neigung zum Pigmentabfluß ist großen individuellen Schwankungen unterworfen.

3. In Fällen, wo die Neigung zum Pigmentabfluß gering ist, kann dieser doch durch geeignete Mittel (Radiumbestrahlung) erzwungen werden.

4. Der Pigmentabfluß wird durch Entzündungsvorgänge bei der Reaktion gefördert.

5. Die Integrität der Zelle steht in umgekehrtem Verhältnis zur Pigmentabfuhr.

Das Verhalten der Chromatophoren bei Röntgenbestrahlung.

Im Anschluß an die Verhältnisse der Lichtwirkung wollen wir noch kurz den Einfluß der Röntgenstrahlen ins Auge fassen. Die Wirkung der Röntgenstrahlen zeigt mit derjenigen der Lichtstrahlen eine gewisse, auf der physikalischen Verwandtschaft beider Strahlungen beruhende Ähnlichkeit. Allein der Unterschied ist doch ein großer und dadurch bedingt, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen wie beim Radium eine viel tiefgreifendere und anhaltendere ist und darum Veränderungen zur Folge hat, welche selbst nach sehr langer Zeit noch einen gewissen pathologischen Zustand am Reaktionsorte verraten. Wir haben schon bei Anlaß der Depigmentierungsvorgänge nach Radiumbestrahlung gesehen, daß bei ihr eine außerordentlich starke Vermehrung der Chromatophoren stattfindet, eine Vermehrung, die im Vergleich zu anderen Pigmentierungs- und Depigmentierungsprozessen ihresgleichen sucht. Dasselbe ist auch bei der Röntgenreaktion der Fall.

1. Fall. Pat. H. P.: Bestrahlung eines Aknekeloids im Nacken. 14 Tage nach der Bestrahlung tritt eine diffuse Rötung und Schwellung im Bereiche des Bestrahlungsfeldes auf.

Excision am Rande des Bestrahlungsfeldes mit Einschluß nicht bestrahlter Haut.

Histologie: Nicht bestrahlte Haut. In der Epidermis mittlerer Pigmentgehalt. Dopareaktion kräftig. Spärliche Chromatophoren in der Tiefe.

Bestrahlte Haut: Epidermis verbreitert, Zellen angeschwollen, einzelne vakuolisiert, Färbbarkeit herabgesetzt; im ganzen noch relativ wenig hervortretende Veränderungen. Pigmentgehalt sehr spärlich, Dopareaktion schwach positiv, schwächer als in der nicht bestrahlten Haut. Im Papillarkörper leichtes Ödem und auffallend reichlich Chromatophoren, deren Menge diejenige der normalen Haut um das Mehrfache übertrifft. Eisenreaktion negativ.

Silberreaktion nur in vereinzelten Granula positiv, in den übrigen schwach positiv bis negativ.

Der vorliegende Fall entspricht einem relativ frühen Zustand im Reaktionsablauf. Die klinischen Erscheinungen sind erst seit einem



Tage deutlich aufgetreten. Trotzdem sprechen die histologischen Veränderungen dafür, daß wohl schon länger diskrete Veränderungen an den Zellen bestanden haben müssen. Der Pigmentgehalt der Epidermis ist ein relativ spärlicher, die Dopareaktion ist am Erlöschen. Am auffallendsten ist die starke Vermehrung der Chromatophoren, welche anzeigt, daß schon seit einiger Zeit eine Zellalteration in den Epidermiszellen besteht, als deren Folge eine vermehrte Abgabe von Pigment an die Cutis stattgefunden hat.

2. Fall. A. P.: Röntgenbestrahlung eines normalen Hautfeldes am linken Oberschenkel. In der Folge Erythem mit anschließender Pigmentierung. Nach zwei Jahren besteht noch immer ein bräunlicher Pigmentfleck. Excision.

Histologie: Epidermis noch ziemlich kräftig pigmentiert, von normaler Breite, mit anscheinend normalen Zellen. In der Cutis auffallend zahlreiche, kräftig pigmentierte Chromatophoren, viel reichlicher als man es dem Pigmentgehalt der Epidermis nach erwarten würde. In der angrenzenden normalen Haut findet sich in der Epidermis nur spärlich, in der Cutis fast gar kein Pigment.

Dieser Fall beweist, daß auch Jahre nach der Bestrahlung die Integrität der Epidermiszellen noch nicht hergestellt ist, was sich sowohl in der noch immer erhöhten Bildung als auch in der vermehrten Abgabe von Pigment dokumentiert.

3. Fall. B.: Röntgenbestrahlung der Kinngegend wegen Tumor. Im Anschluß daran Radiodermitis mit totalem Haarausfall. Excision mehrere Monate nach der Bestrahlung.

Histologie: Epidermis verschmälert, deutlich atrophisch, in der Basalschicht ziemlich kräftig pigmentiert. In der Cutis liegen sehr zahlreiche Chromatophoren mit reichlichem Pigment. In den Schnitten fallen eigentümliche, herdförmige, massive Pigmenteinlagerungen in der Tiefe der Cutis auf. Es handelt sich um infiltratartige Haufen pigmentierter Bindegewebszellen, welche die letzten völlig pigmentfreien Überreste der epithelialen Haarbälge umgeben. Das Pigment in den Zellen ist z. T. schollig, z. T. stäbchenförmig.

Silberreaktion: Fast in allen Pigmentkörnern stark positiv

Dopareaktion: In der Epidermis positiv, an allen übrigen Orten negativ.

Ich könnte noch eine Reihe von ähnlichen Beispielen anführen, doch würde das nur zu Wiederholungen führen. Sie alle ergeben, daß durch die Röntgenbestrahlung nicht nur eine Steigerung der Pigmentbildung angeregt wird, sondern daß sich stets damit eine abnorme Vermehrung der Pigmentabgabe verbindet, welche zu einer für die Röntgenhaut geradezu charakteristischen intensiven und sehr lang andauernden Chromatophorenpigmentierung führt.

Der Pigmentabfluß ist aber nichts anderes als der Ausdruck einer erhöhten, auf der Strahlenschädigung beruhenden Zellinsuffizienz.

Sehr beachtenswert ist der Befund an den atrophischen Haarpapillen des dritten Falles. Hier ist der Übertritt des durch Zerfall der epithelialen Elemente freigewordenen Pigmentes in Zellen des umgebenden Bindegewebes zur Evidenz bewiesen.



Schlußsätze zum zweiten Teil.

Die Gesamtheit der Beobachtungen ergibt für den Zusammenhang zwischen der epidermalen und cutanen Pigmentierung beim Menschen folgende Tatsachen:

1. Im Papillarkörper der menschlichen Haut finden sich nur dort Chromatophoren, wo in der Epidermis Pigment vorhanden ist oder vorhanden war.

2. Bei Pigmentationsvorgängen ist die Pigmentierung der Epidermis stets das Primäre, die Pigmentierung der Cutis folgt ihr in einem Zeitintervall von wechselnder Dauer nach, sie ist nicht obligatorisch und an gewisse Bedingungen geknüpft.

3. Bei Depigmentierungsvorgängen schwindet zuerst das Pigment in der Epidermis, und erst später, oft viel später (Monate oder Jahre) das Pigment in der Cutis. Man stößt darum nicht selten bei Depigmentationsvorgängen (Narben, Vitiligo usw.) auf Bilder, welche nur in der Cutis Pigment zeigen.

4. Die Chromatophorenpigmentierung ist von dem Zustand der pigmentbildenden Epidermiszellen abhängig. Entzündungszustände, schädigende Momente anderer Art (Strahlenwirkung) haben eine oft enorme Vermehrung der Chromatophoren zur Folge.

Wenn wir diese vier Tatsachen zusammenfassen und ihnen als fünfte die spezifische Aufnahmefähigkeit der cutanen Zellen für Pigment an die Seite stellen, dann müssen wir schließen, daß die Chromatophoren des Menschen ihr Pigment durch Phagocytose gewinnen und daß dieses Pigment aus der Epidermis stammt.

Der Vorgang des Pigmentaustrittes aus den Epidermiszellen ist, wie wir schon ausgeführt haben, noch nicht völlig geklärt. Das Aussehen der Chromatophorengranula spricht dafür, daß das Melanin von den Bindegewebszellen in gelöstem Zustande aufgenommen wird.

Wenn wir nach den Ursachen der Pigmentabfuhr aus der Epidermis fragen, so tritt uns fast in allen Beobachtungen das Moment einer Zellschädigung entgegen; diese kann sich deutlich manifestieren (Zellzerfall, Vakuolisierung, Ödem usw.) oder auch verborgen sein (Vitiligo, Leukoderm).

Mit dieser Zellschädigung verbindet sich die Vorstellung einer Insuffizienz der Epidermiszellen für Pigmentretention. Daß eine normale pigmenthaltige Zelle ihres Pigmentes ohne Not verlustig gehen soll, ist wohl kaum anzunehmen. Wir können unter kräftig pigmentierter Epidermis keine oder nur ganz vereinzelte Chromatophoren



antreffen; ich erinnere an den mit Quarzlampe bestrahlten Fall. Gerade dieser Fall beweist, daß intensive Pigmentierungs- und Depigmentierungsvorgänge ohne das Erscheinen von Chromatophoren einhergehen können. Ein Pigmentaustritt findet dabei wohl gar nicht statt. Wenn überhaupt Pigment abgebaut wird, so spielt sich dieser Prozeß in der Epidermiszelle selber ab. Dies möchte ich als den normalen Typus der Depigmentierung ansehen und nicht den Austritt von Pigmentsubstanz.

Dem Pigmentaustritt muß irgendeine Störung im Zellstoffwechsel zugrunde liegen, welche die Durchlaßfähigkeit der Wandung bedingt oder erhöht und damit einen Zustand der Insuffizienz schafft.

Diese Insuffizienz scheint nun allerdings in leichtem Grade den meisten Epidermiszellen eigentümlich zu sein oder wenigstens eine latente Schwäche derselben darzustellen, denn nur so können wir uns das fast regelmäßige Vorkommen von Chromatophoren sozusagen an allen Stellen der menschlichen Haut erklären. Es müssen dabei sehr große individuelle und vielleicht auch örtliche Schwankungen vorkommen.

Aber auch bei der scheinbar in normaler Haut angetroffenen Chromatophorenpigmentierung, z. B. am Nacken, Achselfalten, Praeputium, müssen wir trotzdem in erster Linie an äußere schädigende Momente denken. Diese sind in mechanischen (Druck, Reibung, Zerrung), aktinischen (Sonne) oder anderen Traumen zu suchen. Anhaltspunkte dafür sind fast überall vorhanden. Ich möchte darum den Satz aufstellen:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut sind die Folge einer Pigmentinsuffizienz der Epidermiszellen. Die Pigmentinsuffizienz ist die Äußerung einer Zellschädigung oder einer Degeneration.

Mit der Annahme, daß die Chromatophorenpigmentierung quasi einen pathologischen Vorgang darstellt, ist die Vorstellung unvereinbar, daß die Pigmentabfuhr aus der Epidermis eine Art Regulationsmechanismus im Pigmentstoffwechsel darstellt, wie das mehrere Autoren (Post, Wieting und Hamdi u. a.) annehmen. Es wäre auch schwer, eine logische Deutung dafür zu finden. Auch der Begriff der Depigmentierung darf nicht als etwas Aktives betrachtet werden, wie das u. a. Meirowsky und seine Schüler tun. Die Depigmentierung ist ein passiver Vorgang, welcher eigentlich in jeder Haut dauernd vor sich geht. Daß der Pigmentgehalt trotzdem nicht abnimmt, ist der schöpferischen Tätigkeit der Oxydase zu verdanken. Sobald diese erlischt, verschwindet auch das Pigment. Darin liegt allein das Wesen der Depigmentierung. Die Abwanderung von Pigment nach der Cutis muß auch im Depigmentationsprozeß als die Äußerung eines abnormen



Vorganges betrachtet werden, der beispielsweise bei den meisten Tieren nie beobachtet wird.

Auch für die Annahme eines mit Lokomotion der Zellen verbundenen aktiven Abtransportes des Pigmentes von der Oberfläche nach der Tiefe, sind nicht die geringsten Beweise vorhanden. Die stärkere Pigmentierung der oberflächlichen Bindegewebszellen erklärt sich daraus, daß sie gegenüber dem aus der Epidermis austretenden Pigment eine Vorzugsstellung einnehmen. Die tieferen Bindegewebszellen erhalten nur das Pigment, was die oberen durchgelassen haben. Es scheint, daß es nur bei intensiver Pigmentabgabe aus der Epidermis dazu kommt.

III. Die Pigmentverhältnisse im menschlichen Haarbalg.

Bisher wurden ausschließlich die Verhältnisse an der Epidermis-Cutisgrenze ins Auge gefaßt. Die Pigmentverhältnisse im Haarbalge erfordern eine gesonderte Betrachtung, da hier besondere Faktoren maßgebend sind, welche ein in gewissen Punkten abweichendes Verhalten in der Pigmentverteilung zur Folge haben.

Der Ort, an welchem das epitheliale Pigment der Haare entsteht, ist die Matrix des Haarbulbus. Dafür sprechen eine Reihe einwandfreier morphologischer Untersuchungen älterer Autoren, unter ihnen vor allem die von Jarisch und Schwalbe, dafür spricht auch der positive Ausfall der Dopareaktion (Bloch). Die seinerzeit von Ehrmann vertretene Anschauung, daß das Pigment aus der cutanen Papille durch Einwanderung ihrer Zellen in die Haarmatrix stammt, muß heute als widerlegt gelten. Ich trete auf diese Streitfrage an dieser Stelle gar nicht mehr ein.

Ich habe schon eingangs darauf hingewiesen, daß die Angaben Ehrmanns über die Pigmentierung der Haarpapillen bei mehreren Autoren Widerspruch gefunden haben, und daß z. B. Jarisch im Gegensatz zu Ehrmann nur in Ausnahmefällen Pigment in den Haarpapillen angetroffen haben will. Diese Differenzen in den Angaben der Autoren und die Wichtigkeit der daraus hervorgehenden Schlüsse veranlaßten mich, zur eigenen Orientierung die Frage nachzuprüfen. Ich erwähne, daß bereits Bloch in seiner Arbeit über die Entwicklung des Haarpigments die Pigmentverhältnisse in ausführlicher Weise behandelt hat. Trotzdem möchte ich in aller Kürze die eigenen Beobachtungen mitteilen, weil sie in erster Linie auf das Verhalten der Haarpapillen gerichtet waren. Ich unterlasse es, auf die Verhältnisse der Dopareaktion einzugehen, da sich darin meine Beobachtungen mit denen von Bloch vollständig decken. Ich möchte nur betonen, daß die Pigmentzellen im bindegeweblichen Anteil der Haare stets negativ reagiert haben.

Die Pigmentierung der menschlichen Haarpapille.

Neugeborener (Frühgeburt im 9. Monat).

Normale Kopfhaut mit einer reichlichen Menge von Haaren, von denen einzelne pigmentlos, andere braun pigmentiert sind. In der Epidermis fleckweise Pigmentierung. Im Papillarkörper liegen an derselben Stelle einzelne pigmentarme, aber äußerst charakteristische Chromatophoren, nicht selten in der Nähe von kleineren Gefäßen. Das Pigment in der Epidermis staubförmig, in der Cutis globös.

Die Haare sind zum Teil pigmentlos, zum Teil kräftig pigmentiert. Das Pigment liegt besonders in der Matrix in verästelten Zellen. Die Pigmentkörner sind im Gegensatz zur Epidermis sehr distinkt stäbchenförmig.

Die Haarpapillen sind zum Teil pigmenthaltig, zum Teil ganz oder fast ganz pigmentlos. Die pigmentierten Papillen fallen auf durch einen gewissen Grad von Ödematisierung. Auch der zugehörige Haarbulbus ist aufgelockert und zum Teil von der Papille abgelöst. Die Glashaut ist eigentümlich gequollen und verbreitert. Es handelt sich um Anfangsstadien des Kolbenhaares. Stellenweise ist das Haar bereits etwas emporgerückt und hat die Papille nachgezogen. Weitere Stadien des Haarwechsels sind in den Schnitten nicht anzutreffen.

Das Pigment liegt in spindelförmigen Elementen, welche gewöhnlichen Bindegewebszellen gleichen. Die Zellen liegen fast ausschließlich in der Nähe der Papillenoberfläche, seltener weiter in der Tiefe. Das Pigment ist stäbchenförmig, braun oder braungelb und gleicht vollkommen dem Pigment in den Haarbulbi. Es unterscheidet sich demnach wesentlich von Chromatophorenpigment.

Die Papillen der pigmentlosen Haare sind vollkommen pigmentfrei.

15jähriger Knabe mit blondem Haar.

Epidermis ziemlich reichlich pigmentiert. In der Cutis auffallend viele typische Chromatophoren. In den Haarwurzeln reichliche Mengen eines winzigen stäbchenförmigen Pigmentes. In den Papillen nur sehr wenig bzw. gar kein Pigment. Reichlich pigmentiert ist bloß die Papille eines Kolbenhaares, von der sich der Bulbus soeben losgelöst hat. Das Pigment liegt fast ausschließlich im oberen Papillenpol in kleinen spindelförmigen Zellen.

21jähriger Mann mit braunem Haar.

Epidermis enthält nur sehr spärliches Pigment. Auffallend reichlich ist im Gegensatz dazu der Pigmentgehalt der Chromatophoren, die außerordentlich charakteristisch sind. Haare ziemlich pigmentreich. Pigment feinkörnig stäbchenförmig.

In den Papillen normaler Haare finden sich nur Spuren von Pigment, viele Papillen sind pigmentfrei. Einen reichlicheren Pigmentgehalt weisen die Papillen der Kolbenhaare auf, die sich vereinzelt in den Schnitten finden. Das Pigment liegt in den Bindegewebszellen der Papillen stäbchenförmig wie im Bulbus; wo man bei flüchtiger Betrachtung schollenförmiges Pigment zu sehen glaubt, erweist sich dieser Befund als eine Täuschung, indem dicht zusammengesinterte Häufchen kleiner stäbchenförmiger Pigmentelemente vorliegen. Pigmentkörnchen finden sich auch in den atrophischen Papillen abgeworfener Haare.

45jähriger Mann mit braunem Haar.

Braun pigmentierte fast haarlose Glatze mit spärlichen braunen Haaren. In der Epidermis liegt reichlich Pigment, in der Cutis finden sich spärliche Chromatophoren, nur stellenweise sind sie reichlicher.

Die normalen braunen Haare besitzen eine pigmentlose Papille, auffallend ist die relativ große Zahl von Kolbenhaaren in den Schnitten als Ausdruck eines

verstärkten Haarausfalles. Man erkennt dabei den atrophischen verhornenden Haarbulbus, dessen Pigment teilweise gehäuft in klumpigen Zellen liegt und an seinem unteren Ende die atrophische in die Höhe gezogene Papille. In den Papillen der Kolbenhaare liegt fast durchweg auffallend reichlich Pigment in spindeligen Elementen. Das Pigment ist ausschließlich stäbchenförmig.

65jährige Frau mit weißen und grauen Haaren.

Epidermis kräftig pigmentiert. Im Papillarkörper und auch in den oberen Schichten des Stratum reticulare ziemlich zahlreiche Chromatophoren mit blassem Pigment. Die meisten liegen in der Nachbarschaft kleinerer Gefäße.

Die pigmenthaltigen Haare besitzen eine noch sehr kräftig pigmentierte Wurzel. Auffallend ist die reichliche Zahl von Pigmentzellen nicht nur in den Papillen der grauen Haare, sondern auch in der näheren und weiteren Umgebung derselben. Das Pigment dieser Zellen entspricht morphologisch nicht demjenigen des epithelialen Anteiles der Haare. Es ist gelblich-bräunlich und ausgesprochen schollig-globös, wie in den Chromatophoren des Papillarkörpers. Die pigmentführenden Zellen gleichen ihrem Aussehen nach gewöhnlichen Bindegewebszellen. Die Pigmentierung der Haarpapillen zeigt keine Beziehungen zum Haarwechsel. Kolbenhaare sind in den Schnitten nirgends anzutreffen.

Die Papillen der weißen Haare sind pigmentlos.

73jähriger Mann mit weißen und grauen Haaren.

Epidermis schwach pigmentiert. In der Cutis finden sich reichlich Chromatophoren. An den Haaren lassen sich folgende Bilder unterscheiden:

1. Mäßig stark pigmentierte Haarbulbi mit ziemlich reichlich pigmentierten Papillen. Das Pigment liegt in kleinen spindelförmigen Zellen und zwar nicht nur in der Papille selbst, sondern auch in der näheren und sogar weiteren Umgebung der Papillenbasis. Nicht selten bildet es von der Papillenspitze ausgehend eine Straße, welche nach der Papillenbasis hinzieht und von dort nach allen Seiten hin ausstrahlt. Man findet selbst auf größerer Distanz von der Papille noch vereinzelte Pigmentkörner, selbst in Zellen des subcutanen Fettgewebes. Die Pigmentkörner in den Bindegewebszellen sind zum Teil schollenförmig, zum Teil stäbchenförmig und entsprechen demnach sowohl den Elementen des Haarbulbus als auch den Granula in den Chromatophoren. Besonders die in größerer Entfernung von der Papille liegenden Pigmentzellen enthalten das Pigment ausschließlich in Schollenform.

2. Haare mit pigmentlosen Haarbulbi. Papille immer noch spärlich oder reichlicher pigmentiert, Pigment zumeist in globöser Form. Auffallend reichlich ist die Pigmentierung des umgebenden Fettgewebes; um einzelne Haare findet sich das globöse Pigment in fast allen Fettzellen.

In einem der Schnitte befindet sich ein in Verhornung begriffenes noch schwach pigmentiertes Kolbenhaar, dessen atrophische in die Höhe gezogene Papille reichlich Pigment enthält.

82jährige Frau mit grauschwarzen und weißen Haaren.

In der Epidermis nur noch Spuren von Pigment; schwache Dopareaktion. Im Papillarkörper außerordentlich reichlich Chromatophoren bis hinab auf die Höhe der Talgdrüsen.

Man findet, wie im vorhergehenden Fall, pigmentierte und nichtpigmentierte Haarbulbi. In bezug auf die Pigmentverhältnisse der Haarpapille ergeben sich drei charakteristische Zustandsbilder:



1. Bulbus pigmentiert, Papille ebenfalls kräftig pigmentiert.

2. Bulbus pigmentlos (zuweilen noch Andeutungen positiver Dopareaktion), Papille reichlich pigmentiert.

3. Bulbus pigmentlos, Dopareaktion negativ. Papille ebenfalls pigmentlos.

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Fällen seniler Haare enthält die Papille fast ausschließlich stäbchenförmiges Pigment; außerdem vermißt man fast vollständig das in die Umgebung der Papille ausgestreute Pigment. Es finden sich bei sorgfältiger Nachforschung nur ganz vereinzelte disseminierte Pigmentkörnchen.

Zusammenfassung.

Die bindegewebliche Papille der Haare wird in den meisten Haaren pigmentfrei gefunden. Eine Pigmentierung kommt zustande:

1. durch den Vorgang des Haarwechsels,

2. beim Ergrauen der Haare.

Beim Haarwechsel tritt das Pigment in jenem Zeitpunkt auf, in welchem sich der Haarbulbus von der bindegeweblichen Papille löst und als Kolbenhaar in die Höhe rückt. In späteren Stadien findet man immer noch mehr oder weniger reichlich Pigment in der atrophischen Papille. Die Papille des Papillenhaares ist entweder vollkommen pigmentfrei oder enthält nur Spuren von Pigment, welche sich der Wahrnehmung leicht entziehen.

Der intensive Haarwechsel zur Zeit der Geburt hat zur Folge, daß gerade in den Papillen des Neugeborenen relativ reichlich und häufig Pigment angetroffen wird, während man es später nur noch viel seltener antrifft.

Sehr beträchtlich ist die Pigmentierung der Papille beim ergrauenden Haar. Sie beschränkt sich dabei häufig nicht auf die Papille, sondern greift auch auf das benachbarte Bindegewebe über, in welchem die Haarpapillen liegen. Sehr häufig steht diese cutane Pigmentaussaat in einem fast paradoxen Verhältnis zum Pigmentgehalt des Haarbulbus. Man beobachtet nicht selten fast vollständig pigmentfreie Bulbi mit kräftig pigmentierter Papille. In ganz extremen Fällen ist der Bulbus vollständig pigmentfrei und nur in der Papille liegt noch etwas Pigment.

Die Dopareaktion ist in der pigmenthaltigen Matrix der Haarbulbi positiv, in den Pigmentzellen der Haarpapillen stets negativ.

Was die Form der pigmentführenden Zellen anbelangt, so ist dieselbe fast durchweg spindelig, selten verzweigt, und gleicht vollkommen derjenigen der übrigen Bindegewebszellen in der Papille; nicht im entferntesten ist es möglich, sie morphologisch mit dem äußerst charakteristischen Melanoblasten des Haarbulbus zu vergleichen.

Einen auffallenden Befund ergibt das Studium der einzelnen Pigmentgranula in den Pigmentzellen der Haarpapillen. Ich möchte zunächst darauf hinweisen, daß das epitheliale Pigment in den Haarbulbi



morphologisch durchaus nicht dem Pigment in der Epidermis gleicht, sondern sich von ihm durch die distinkte Form seiner Körner unterscheidet. Dieselben stellen zumeist ganz kleine, scharf begrenzte, kurzstäbchenförmige Gebilde dar, welche im allgemeinen in einem Haar bzw. in sämtlichen Haaren derselben Haut vollständig gleich entwickelt sind und bis in die Haarspitze hinein ihre Form beibehalten. Die Farbe dieser Körner ist sehr wechselnd, entsprechend der Farbe der Haare und schwankt von einem Hellgelblichbraun bis zu einem tiefen Braunschwarz.

Das Pigment in der Haarpapille entspricht nun morphologisch z. T. fast vollkommen dem soeben Geschilderten, d. h. es ist auch stäbchenförmig. Die Stäbchen liegen zerstreut in den Zellen, oder sie treten zu kleinen Schollen zusammen, welche dann den Eindruck von rundlichen Körnern erwecken können. Neben diesem stäbchenförmigen Pigment findet sich aber auch eine zweite globoide schollige Form, welche morphologisch mehr oder weniger vollständig dem Pigment der cutanen Chromatophoren entspricht. Das Vorkommen dieser beiden auffallend verschiedenen Pigmentarten ist nun insofern gesetzmäßig geregelt, als sich die Pigmentstäbchen fast ausschließlich beim Haarwechsel, die runden Pigmentschollen fast ausschließlich in ergrauenden Haaren vorfinden.

Diese Erscheinung ist nicht ohne Bedeutung für die Erklärung der Pigmentvorgänge.

Die beim Haarwechsel in cutanen Zellen der Papillen auftretenden Stäbchen stellen nichts anderes dar, als die bei der Loslösung des Bulbus von seiner Unterlage aus zerfallenden Zellen freiwerdenden Pigmentkörner. Dieselben gelangen in die Gewebslymphe und werden aus dieser in unverändertem Zustande von den Bindegewebszellen phagocytiert. Anders im ergrauenden Haar. Hier erklärt sich das Auftreten des scholligen Pigmentes nicht im Freiwerden und in der Phagocytose fertiger Granula, sondern im Auftreten und in der Aufnahme gelösten Melanins, welches seine Herkunft einer Insuffizienz der senilen atrophischen Matrixzellen verdankt.

Warum im Haar im Gegensatz zur Epidermis unter normalen bzw. scheinbar normalen Verhältnissen kein Pigment aus den Bulbuszellen austritt, läßt sich vielleicht folgendermaßen erklären:

Es besteht kein Zweifel, daß die charakteristische Stäbchenform des Pigmentes in den Haarzellen im Gegensatz zu den uncharakteristischen staubförmigen Pigmentkörnern der Epidermis auf gewisse Unterschiede in der Natur beider Pigmentgranula hindeuten. Ich möchte das stäbchenförmige Pigment der Haare, welches noch an vielen andern Orten, so in der Haut vieler Tiere vorkommt, mit dem kugelförmigen Pigment der Augen als geformte Pigmente dem ungeformten Pigment





der menschlichen Epidermis gegenüberstellen. Die geformten Pigmente zeichnen sich aus durch scharfe Konturen und eine charakteristische, gesetzmäßige Gestalt. Die Unterscheidung ist in bezug auf die Frage des Pigmentaustritts nicht ohne Wert, denn die Beobachtung hat gezeigt, daß bei geformten Pigmenten Chromatophoren selten sind oder vollständig fehlen (siehe Meerschweinchenhaut); wo sie aber angetroffen werden, da enthalten sie das Pigment in unveränderter Gestalt, d. h. so wie es in der Epidermis angetroffen wird, nicht tropfig. Dieses muß demnach als ungelöster Fremdkörper phagocytiert worden sein. Seinem Austritt aus den epithelialen Zellen liegt anscheinend als eine conditio sine qua non die Zertrümmerung der Zelle zugrunde (Haarwechsel), während eine Abgabe gelösten Pigmentes nicht stattfindet.

Das Auftreten von Chromatophoren mit scholligem Pigment im ergrauenden Haar beweist, daß durch die Altersatrophie die Pigmentverhältnisse ihr charakteristisches Gepräge verloren haben und sich denjenigen des Mutterorganes, aus welchem das Haar hervorgeht, nähern.

Ein weiterer Grund für die geringe Neigung zur Chromatophorenbildung ist auch in den besonderen anatomischen Verhältnissen zu suchen.

Während die Epidermis als Deckorgan allen äußeren Schädigungen in vollem Maße preisgegeben ist, liegt die Haarwurzel sicher eingebettet in das tiefe cutane und subcutane Bindegewebe. Wenn wir einerseits bei der Epidermis das Moment der Zellschädigung für das Zustandekommen der cutanen Pigmentierung in den Vordergrund stellen mußten, so ist es gerade der Mangel an zellschädigenden Faktoren, welcher für das Ausbleiben der cutanen Pigmentierung in den Haarpapillen mit verantwortlich gemacht werden muß. Wir werden bei Besprechung der Verhältnisse beim Tiere nochmals diese Frage berühren.

Nicht uninteressant ist es, an dieser Stelle an die Befunde einiger Autoren zu erinnern, welche sich mit den obigen vollkommen decken. So hat Schwalbe beim Studium des Farbwechsels winterweißer Tiere nachgewiesen, daß beim Hermelin die Papillen pigmentbildender Papillenhaare vom Sommer stets frei von Pigment sind, während in der Papille des pigmentfreien Kolbenhaares vom Herbst regelmäßig Pigment angetroffen wird. Ehrmann konnte ähnliches am Wiesel nachweisen: auch er fand die Papille des Papillenhaares pigmentfrei, die Papille des Kolbenhaares pigmenthaltig. Ehrmann erklärt diese Bilder damit, daß durch die Veränderungen, welche zur Ablösung der Haare führen, das Einwachsen von Melanoblasten aus der Papille in die Haarmatrix verhindert werde. Die Deutung Ehrmanns läßt sich



angesichts der durch die Dopareaktion geschaffenen Lage (die Chromatophoren der Papillen reagieren negativ) nicht mehr aufrechterhalten. Die Befunde behalten trotzdem ihren Wert, denn sie zeigen, daß auch beim Tier nur durch den Vorgang des Haarwechsels Pigment in die Papille gelangt. Dieses bleibt dort eine Zeitlang liegen und wird auch dann noch angetroffen, wenn die Pigmenttätigkeit in der Haarmatrix längst erloschen ist. In der Papille des intakten pigmenthaltigen Haares liegt kein Pigment. Auch Post findet in den Papillen menschlicher Haare nur ausnahmsweise, in den Papillen des Kaninchens gar kein Pigment. Durch Epilation junger wachsender Haare findet Post neben pigmenthaltigem Detritus (durch Zerstörung des Bulbus) im bindegeweblichen Anteil des Haarschlauches Pigmentballen. Auch diese Beobachtung spricht dafür, daß durch die Zertrümmerung von Zellen bei der Epilation Pigment frei wurde und in die umliegenden Bindegewebszellen hineingelangte.

IV. Vergleichende Pigmentstudien in der Säugetierhaut.

(Die Natur der Mongolenflecke.)

Die bisherigen Betrachtungen haben ausschließlich der menschlichen Haut gegolten. Es liegt nahe, ja es erscheint notwendig, die Frage der Chromatophorenpigmentierung auch in der tierischen Haut, insbesondere beim Säugetier zu verfolgen, dessen Pigmentverhältnisse denjenigen des Menschen in manchen Punkten gleichen. Wir wissen aus den Arbeiten Blochs, daß auch die Pigmentbildung in der Haut von Säugetieren auf der Anwesenheit von Dopaoxydase beruht. Das spricht dafür, daß der Pigmentbildungsprozeß der nämliche ist. Nun ist es eine auffallende Erscheinung, daß die Mehrzahl der Säugetiere in der Cutis gar keine oder nur eine geringe Menge von Chromatophoren besitzen. Die Chromatophorenpigmentierung scheint sogar mehr zu den Ausnahmen als zur Regel zu gehören. Dies läßt darauf schließen, daß in einzelnen Punkten prinzipielle Unterschiede zwischen Tier und Menschen bestehen müssen.

Von Bedeutung ist zweifellos die Behaarung, welche dem Integument nach mancher Richtung hin einen völlig verschiedenen Charakter verleiht. Der Grund kann aber nicht allein darin liegen, denn wir können in der dicht behaarten menschlichen Kopfhaut stets Chromatophoren in zuweilen recht erheblicher Menge finden. Auch in dieser Frage verspricht nur der experimentelle Weg eine rasche und einwandfreie Lösung.

Die Angabe, daß Chromatophoren bei den Säugetieren so selten sind, bezieht sich natürlich auf die den menschlichen Chromatophoren entsprechenden, subepithelialen Pigmentzellen, nicht aber auf jene



besondere Art von Pigmentzellen, welche sich morphologisch und auch ihrer Lage nach prinzipiell davon unterscheiden. Das sind die von Adachi beschriebenen Zellen bei Affen und anderen Tieren (z. B. graue Hausmaus). Sie sind von jenem Autor als eine besondere Art erkannt und den Zellen in den Mongolenflecken beim Menschen gleichgestellt worden. Ich werde am Schlusse der Arbeit diese wichtige, eine funktionelle Einheit bildende Zellgruppe, deren Wesen neulich Bloch durch den Befund der positiven Dopareaktion aufgeklärt hat, besprechen.

Erzeugung von Chromatophoren beim Meerschweinchen.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die Haut des Meerschweinchens, weil bei diesem Tier der Mangel an Chromatophoren mit Ausnahme weniger umschriebener Stellen ein vollständiger ist trotz einer zuweilen kräftigen Pigmentierung der Epidermis.

Ich schicke eine kurze Einleitung über die Pigmentverteilung beim Meerschweinchen voraus. Ich habe die örtlichen Pigmentverhältnisse bei einer großen Zahl von Tieren verschiedener Färbung untersucht und zunächst folgendes festgestellt:

Behaarte Haut. Die normale, dicht behaarte Meerschweinchenhaut enthält keine Chromatophoren. Nur 2 mal bin ich auf vereinzelte Pigmentzellen gestoßen, welche in der Cutis lagen. Die Epidermis zeigt, je nach der Farbe des Tieres, einen wechselnden Grad von Pigment. Beim schwarzen Tier ist die Pigmentierung sehr kräftig. Das Pigment liegt vorwiegend in der Basalschicht, häufig in schönen, dendritischen Melanoblasten. Die höheren Schichten enthalten stets nur eine sehr geringe Menge Pigment. Die Dopareaktion ist meist nur schwach positiv und häufig auf die Melanoblasten beschränkt. Kräftige Reaktionen habe ich in der behaarten Haut nie angetroffen.

Abweichungen von diesem Verhalten zeigen folgende Stellen:

Ohr. Die Ohren des Meerschweinchens sind nur spärlich mit dünnen Haaren besetzt, so daß die Epidermis mehr oder weniger unbedeckt erscheint. In der Epidermis liegt je nach der Färbung des Ohres, mehr oder weniger reichlich Pigment und zwar vorwiegend in der Basalschicht, ganz spärlich auch in höheren Schichten bis hinauf in die Hornschicht. Oft findet man zahlreiche Melanoblasten. Dopareaktion wechselnd, häufig kräftig positiv, besonders in den Melanoblasten. In der Cutis findet sich eine meist wenig erhebliche Anzahl von Pigmentzellen, welche dicht unter der Epidermis liegen. Die Zellen sind spindelförmig oder etwas polymorph und gleichen vollständig den Elementen beim Menschen. Im Gegensatz zu diesen enthalten sie das Pigment in Form kleiner, distinkter Körnchen, welche vollständig den in der Epidermis liegenden Pigmentkörnern gleichen und nur einen etwas helleren Farbenton aufweisen.

Augenlid. Die Augenlider des Meerschweinchens sind ausgezeichnet durch einen etwa 1 mm breiten, völlig haarlosen Lidsaum. In der Nähe des Saumes ist die Behaarung dünn. Bei dunkelhaarigen Tieren ist der Lidrand tiefschwarz gefärbt. Die Pigmentierung der Epidermis eines schwarzhaarigen Tieres ist schon im Bereiche der noch behaarten Haut eine äußerst kräftige. Sie reicht nicht selten bis in die Hornschicht hinauf. Gegen den haarlosen Lidrand nimmt die Intensität zu und erreicht an der Umschlagstelle ihr Maximum. Das conjunctivale Epithelblatt des Lides zeigt eine vom Lidrand nach hinten abnehmende Pigmentierung,



die zuweilen bis auf die Conjunctiva bulbi übergreift. Überall zahlreiche, schöne Melanoblastenfiguren. Dopareaktion kräftig, besonders in den Melanoblasten, die dadurch prächtig zur Darstellung gelangen, am Lidrand bandförmig.

Während im behaarten Teil des Augenlides in den vom Lidrand entferntesten Partien gar keine Chromatophoren liegen, treten sie in der Richtung nach dem Lidrand in zunehmender Menge auf. Die größte, manchmal beträchtliche Menge liegt an der Umschlagsstelle des Lidrandes, während der Lidrand selbst fast vollständig frei erscheint. Bemerkenswert sind mächtige, klumpige Elemente, welche besonders in der Nähe des Lidrandes liegen. Die Dopareaktion ist in den Chromatophoren negativ. Das Chromatophorenpigment wie oben.

Lippe. Unter- und Oberlippe dunkelhaariger Tiere besitzen eine grauschwarze Farbe und tragen nur einen lanugoartigen, feinen Haarbesatz. Epidermis kräftig pigmentiert. Dopareaktion kräftig, besonders in Melanoblasten. In der Cutis spärliche Zahl von Chromatophoren.

Scrotum (dunkelhaariges Tier). Die Scrotalhaut dunkelhaariger Tiere ist grauschwarz pigmentiert und trägt einen dünnen, flaumartigen Haarbesatz. Die Epidermis enthält reichlich Pigment, besonders basal. Dopareaktion mäßig stark positiv, vorwiegend in Melanoblasten. In der Cutis finden sich sehr spärliche Pigmentzellen, im Schnitt durchschnittlich bloß 2—3 Zellen. Dopareaktion negativ.

Aussehen des Pigmentes. Das Epidermispigment zeigt beim Meerschweinchen eine viel distinktere Form wie beim Menschen. Man findet zumeist außerordentlich scharf begrenzte, rundliche Körnchen und Stäbchen, die größer sind als die verwaschenen staubartigen Körnchen beim Menschen. Die Farbe variiert zwischen Braun und Dunkelbraunschwarz.

Das Cutispigment ist von demjenigen der menschlichen Chromatophoren morphologisch vollkommen verschieden. Es wird gebildet durch distinkte kleine Granula von genau demselben Aussehen und derselben Farbe wie die Granula in der Epidermis. Verglichen mit den Pigmentkörnern der menschlichen Chromatophoren sind sie kleiner, schärfer begrenzt und dunkler in der Farbe. Neben dieser Form findet man sehr viel seltener auch gröbere, globoide Elemente wie beim Menschen.

Haare: Der epitheliale Anteil pigmentierter Haarfollikel enthält das Pigment wie beim Menschen in Form kleiner, distinkter, kurzer, plumper Stäbchen und Körnchen. Das Pigment liegt in den Zellen der Matrix, im Haarschaft und in der Basalschicht der äußeren Wurzelscheide, häufig in prächtigen, korbförmigen, den Bulbus umspinnenden Melanoblasten. Die Farbe der Körner variiert zwischen Hellgelb und Tiefschwarz. Dopareaktion wechselnd schwach bis kräftig positiv.

In dem bindegeweblichen Anteil der Haare (Haarzwiebel und Follikelhülle) findet sich fast nie Pigment. Nach sorgfältigem Durchmustern von zahlreichen Schnitten konnte ich nur eine ganz geringe Zahl pigmentierte Papillen finden. Zuweilen handelt es sich um atrophische Papillen von Kolbenhaaren.

Resümieren wir die Befunde kurz, so haben wir in der dicht behaarten Haut und in der Mehrzahl der Haarpapillen keine Chromatophoren. Diese treten nur dort auf, wo die Haare locker stehen (Ohr, Lippe, Scrotum) oder gänzlich fehlen (Lidrand). An letzterem Ort (Lidrand) findet man sie am reichlichsten.

Dieses zweifellos gesetzmäßige Verhalten spricht dafür, daß Behaarung und Chromatophorengehalt in einem umgekehrten Verhältnis zueinander stehen.



Wo die Haare dicht stehen, da fehlen die Chromatophoren, wo die Haare fehlen, da liegen sie am reichlichsten.

Der experimentelle Weg ist dadurch gegeben: Durch Entfernung der Haare an den behaarten Stellen und Belichtung der darunterliegenden Haut muß es möglich sein, das Auftreten von Chromatophoren zu veranlassen.

Dies ist der Weg, den schon Grund, Helmich, Meirowsky und Meyer bei ihren Studien über Pigmentbildung eingeschlagen haben. Der leitende Gedanke war auch bei ihnen, Hautstellen, die sonst unter dem Haarkleide der Einwirkung der Sonnenstrahlen entzogen waren, durch Entfernung der Haare der freien Lichtwirkung auszusetzen (Meirowsky).

Grund rasierte die Haut nicht albinotischer Kaninchen, die vollständig hell aussah, und setzte sie tagelang dem Sonnenlicht aus. Schon nach 5—6 Tagen trat eine Dunkelung der Haut auf, die mit der Zeit noch erheblich zunahm. Die Pigmentierung erfolgte histologisch ausschließlich in Zellen der Epidermis. Die Cutis blieb dauernd pigmentfrei bis auf vereinzelte winzige dunkle Körnchen zwischen den Bindegewebszellen, die wegen ihrer enormen Seltenheit praktisch nicht in Frage zu kommen schienen.

Im Anschluß an Röntgenbestrahlung fand sich vom 10. bis 14. Tage an Pigment auch in der Cutis und zwar an Zellen gebunden, die den Charakter gewöhnlicher Bindegewebszellen hatten. Grund sagt darüber wörtlich folgendes: „Ob dieses Pigment einfach den degenerierten epithelialen Elementen entstammt und von Wanderzellen aufgenommen worden ist, oder ob es wirklich in der Cutis neugebildet ist, will ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls aber tritt es stets viel später auf als die Epidermispigmentierung.“ In seinen Schlußfolgerungen geht Grund über diese Befunde, die ihm unklar erscheinen, vollständig hinweg.

Hellmich hat auf Veranlassung Meirowskys die Versuche Grunds mit Sonnenbelichtung nachgeprüft und bis in alle Einzelheiten bestätigt gefunden. Nach seinen Mitteilungen blieb die Cutis während der ganzen Dauer der Beobachtung pigmentfrei.

In einer speziell auf das Studium des Abtransportes von Pigment gerichteten Arbeit konnte Meirowsky an der sonnenbelichteten Kaninchenhaut nachweisen, daß der Mechanismus der Verlagerung des Pigmentes aus der Epidermis in die Cutis in der Hauptsache auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgt. Morphologisch unverändertes Pigment lag massenhaft in den Lymphspalten der Cutis und wurde auf diesem Wege in die Lymphdrüsen abtransportiert. Eine Vermehrung der Chromatophoren war Meirowsky nicht aufgefallen.

In neuerer Zeit hat Meyer, auch ein Schüler Meirowskys, diese Versuche wiederholt. Er setzte rasierte Kaninchenhaut 10 Tage lang der Sonnenbelichtung aus, entzog nachher die Tiere dem Sonnenlicht und ließ die Haare wieder wachsen. In mehrtägigen Abständen wurde der nun einsetzende Depigmentierungsprozeß verfolgt. Seine Befunde decken sich mit denen von Meirowsky. Auch er konnte sowohl in Lymphspalten als auch in den zugehörigen Lymphdrüsen Pigment nachweisen. Die pigmentierten Cutiszellen verhielten sich passiv. Selbst zur Zeit der stärksten Pigmentwanderung war keine Vermehrung pigmentbeladener Cutiszellen wahrzunehmen.

Sämtliche Autoren kommen demnach bei ihren Versuchen zum Resultat, daß eine Beteiligung der Cutiszellen an den Pigmentvorgängen der Epidermis nicht stattfindet, wohl aber wird über einen Abtransport von Pigment auf dem Wege der Lymphbahnen bis in die Lymphdrüsen berichtet.

Ich gehe nun zur Mitteilung der eigenen Versuche über.



1. Erzeugung von Chromatophoren in der behaarten Meerschweinchenhaut durch Belichtung.

Da die Versuche im Winter begonnen wurden, so bediente ich mich, statt die Tiere der Sonne auszusetzen, der Kromayerschen Quarzlampe. Es wurde dabei ein runder, etwa talergroßer Fleck auf der Rückenhaut ausrasiert und monatelang derart bestrahlt, daß im allgemeinen stärkere Reaktionen nicht auftraten. Die übrige Haut wurde dabei sorgfältig mit einer Maske geschützt. Die Haut zeigte bei dieser Bestrahlung eine zunehmende Dunkelung, die bei schwarzhaarigen Tieren sich bis zu einem tief grauschwarzen Farbenton steigerte.

Tier Nr. 299: Behaarung auf dem Rücken schwarzbraun. Haut blaß graubraun mit deutlicher Follikelzeichnung. Bestrahlung täglich 2 Minuten bei 5—2 cm Distanz. Nach 6 Monaten erscheinen die bestrahlten Hautstellen dunkelgrauschwarz. Excision bestrahlter und nichtbestrahlter Haut.

1. Unbestrahlte Haut: Die Epidermis zeigt einen mittleren Pigmentgehalt. Vereinzelte Melanoblasten. Dopareaktion schwach positiv.

Cutis: In der Cutis finden sich keine Chromatophoren. Vereinzelte regellos zerstreute Körner machen den Eindruck von Kunstprodukten durch mechanische Verschleppung beim Schneiden. In den unfixierten Gefrierschnitten sind aus begreiflichen Gründen solche Erscheinungen zahlreicher als in Paraffinschnitten. Ich habe darum außer für die Dopareaktion zur Untersuchung ausschließlich Paraffinschnitte verwendet.

2. Bestrahlte Haut: Der Pigmentgehalt in der Epidermis ist gegenüber der unbestrahlten Haut stark vermehrt, auch die höheren Zellagen und das Stratum corneum sind dicht mit Pigmentkörnern durchsetzt. Die Melanoblasten treten in der gleichmäßig pigmentierten Basalschicht zurück. In der Cutis fällt sofort ein neues Element auf, das sind Pigmentzellen, welche nach Form und Lagerung durchaus an die menschlichen Chromatophoren erinnern. Die Zellen sind bald länglich spindelförmig, bald mehr klumpig, meist aber ganz polymorph, zuweilen mit einigen unregelmäßigen Fortsätzen versehen. Ihr Kern ist relativ klein, chromatinarm, nicht selten durch das Pigment verdeckt. Ihr morphologisches Aussehen läßt keinen Zweifel zu, daß sie den übrigen, nicht pigmentierten Elementen der Cutis gleichzustellen sind, von denen sie sich, abgesehen von ihrem Pigmentgehalt, in nichts unterscheiden und nicht etwa Leukocyten darstellen. Die Pigmentzellen sind am reichlichsten in der obersten, der Epidermis benachbarten Lage des bindegeweblichen Reticulums. Besonders häufig liegen sie in der Umgebung von Abgangsstellen der Haarfollikel. In abnehmender Menge trifft man sie auch in etwas tieferen Schichten an, nicht selten in der Nähe kleinerer Gefäße. Die Endothelien selbst führen nie Pigment. In Lymphräumen oder Lymphgefäßen liegendes Pigment konnte ich mit Sicherheit nicht feststellen. Jedenfalls handelt es sich nur um vereinzelte Körnchen, die ich häufig in den Gewebsspalten beobachten konnte, nie aber um vollständige Pigmentausgüsse, wie sie beispielsweise Meyer in seinen Abbildungen wiedergibt. Das Pigment ist morphologisch mit dem Epidermispigment vollständig identisch. Es besteht wie jenes aus kleinen distinkten, rundlichen oder kurz stäbchenförmigen Granula. Ihre Farbe ist um eine Nuance heller, mehr braun anstatt schwarzbraun, als ob eine leichte Auslaugung stattgefunden hätte. Durch Argent. nitric. wird epitheliales und cutanes Pigment intensiv geschwärzt.

Dopareaktion: Die Reaktion ist in der Basalschicht der Epidermis und in den Haarbulbi kräftig positiv. In den Pigmentzellen der Cutis ist die Reaktion völlig negativ, so daß diese Zellen gerade im Reaktionsbilde als besondere Elemente deutlich hervortreten.

Bestrahlte Haut 4 Wochen nach der Bestrahlung. Die Haare sind bereits nachgewachsen. Die Haut ist grau pigmentiert. Pigmentgehalt in der Epidermis schon stark zurückgegangen, sogar unter denjenigen der nicht bestrahlten Haut. In der Cutis liegen noch eine Anzahl typischer Chromatophoren. Manche Zellen enthalten nur noch ganz vereinzelte Körner, ein stärkerer Pigmentgehalt ist seltener.

Tier Nr. 105, schwarz behaart, Haut hellgrau, Bestrahlung $2^1/_2$ Monate lang mit der Quarzlampe. Die bestrahlte Haut beim Abschluß der Behandlung schiefergrau.

1. Unbestrahlte Haut: Epidermis relativ kräftig pigmentiert, in der Cutis keine Chromatophoren, Dopareaktion schwach positiv.

2. Bestrahlte Haut: Epidermis sehr kräftig bis in die Hornschicht hinein pigmentiert. Cutis: In der Nähe der Epidermis liegt eine wechselnde, im ganzen spärliche Zahl von Chromatophoren. Es handelt sich wiederum ganz zweifellos um zellige Elemente, die sich deutlich als solche in den gefärbten Schnitten darstellen. Bilder, welche als Pigmentausgüsse angesprochen werden könnten, werden vollständig vermißt. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig gleich wie bei Tier 299.

Dopareaktion in der Basalschicht der Epidermis kräftig positiv, fast ausschließlich in den Melanoblasten. In den Pigmentzellen der Cutis negativ.

Tier Nr. 48. Behaarung hellbraun, Haut hellgraubraun, Bestrahlung durch 8 Monate hindurch mit der Quarzlampe in 1—2tägigen Intervallen. Die rasierte Haut ist durch die Bestrahlung dunkel graubraun geworden. Ihr Pigmentgehalt ist etwas unregelmäßig, fast fleckförmig. Die nicht bestrahlte Haut ist blaß hellbräunlich.

Unbestrahlte Haut: In der Epidermis sehr spärliches Pigment fast ausschließlich mit prächtigen spinnenförmigen Melanoblasten. In der Cutis keine Spur von Pigment.

Bestrahlte Haut: Der Pigmentgehalt ist gegenüber der unbestrahlten Haut ein enormer. Sämtliche Zellen der Epidermis bis hinauf in die Hornschicht sind pigmentiert. Die Melanoblasten treten vollständig zurück. In der Cutis finden sich eine Anzahl typischer Chromatophoren, etwas spärlicher als beim Tier Nr. 299. Lage und Ausbildung entsprechen vollkommen den oben gemachten Angaben. Die Form der Pigmentkörnchen gleicht wiederum völlig dem epidermalen Pigment. Die Farbe ist etwas heller.

Bestrahlte Haut 4 Wochen nach Abschluß der Bestrahlung. Die Pigmentierung der Epidermis zeigt wiederum dieselben Verhältnisse wie vor der Bestrahlung. Vereinzelte Melanoblasten mit schön ausgebreiteten Ausläufern. In den übrigen Zellen nur spärliche Granula. Die Cutis enthält nur noch ganz vereinzelte Chromatophoren in nächster Nähe der Epidermis. Der Pigmentgehalt ist zumeist ein spärlicher, Form und Farbe des Pigmentes wie oben.

Zusammenfassung.

Durch lange Zeit fortgesetzte Quarzlichtbestrahlung der rasierten Meerschweinchenhaut gelingt es, ein Auftreten von Pigmentzellen in der Cutis zu veranlassen, auch dort, wo vor der Bestrahlung keine einzige Pigmentzelle vorhanden war. Sowohl die starke Vermehrung des epithelialen Pigmentes als auch die Verstärkung der Dopareaktion deuten auf eine außerordentliche Steigerung des Pigmentbildungsvorganges im Epithel hin.



Die Chromatophoren gleichen morphologisch den übrigen Zellen des Papillarkörpers und entsprechen vollkommen den analogen Zellen in der haararmen bzw. haarlosen Haut der Augenlider, der Ohren, des Scrotums und der Lippen. Sie decken sich ihrem Wesen nach auch mit den Chromatophoren der menschlichen Haut. Sie unterscheiden sich von diesen durch die Form der Pigmentkörner, welche nicht globoid schollig sind, sondern scharf distinkte Konturen haben und dem Epidermispigment gleichen. Sie verhalten sich somit ähnlich wie die



Abb. 4. Meerschweinchenhaut nach mehrmonatiger Quarzlichtbestrahlung: Dopareaktion. In der Cutis zahlreiche, im Anschluß an die Bestrahlungen aufgetretene Chromatophoren, die negativ reagieren.

normalerweise vorkommenden Chromatophoren beim Meerschweinchen, deren Pigment sich ebenfalls morphologisch mit dem epithelialen deckt. Die Chromatophoren haben nur einen relativ kurzen Bestand. Schon 4 Wochen nach der Bestrahlung, d. h. nach der Sistierung der Pigmentbildung in der Epidermis ist ihre Zahl bedeutend verringert, der Pigmentgehalt spärlicher, die Farbe des Pigmentes blasser. Das spricht dafür, daß in den Chromatophoren ein ziemlich intensiver Pigmentabbau stattfindet.

Freies Pigment wurde in wechselnder Menge in der Cutis angetroffen, nicht aber die von Meyer beschriebenen Ausgüsse von Lymphspalten.

Erzeugung von Chromatophoren mit Röntgenbestrahlung.

Gegenüber den Lichtstrahlen haben die Röntgenstrahlen nicht nur den Vorteil einer sehr intensiven und langdauernden Pigmentreizung, sondern auch die den aktiven kurzwelligen Lichtstrahlen abgehende Tiefenwirkung. Dadurch hat man ein Mittel in der Hand, nicht nur auf oberflächliche, sondern auch auf in der Tiefe gelegene Pigmentorgane (Haarbulbi, Auge) einzuwirken und diese in ihrem Verhalten mit der Haut zu vergleichen. Es besteht kein Zweifel, daß nicht nur im Auge, sondern auch in den Haarbulbi ein anderer Regulationsmechanismus für die Pigmentbildung und eine andere Einstellung inneren und äußeren Einwirkungen gegenüber bestehen muß als in der Haut, wo der Faktor Licht über alle andern dominiert. Ein Haarkleid ändert im allgemeinen seine Farbe nicht, wenn die äußeren Lichtverhältnisse variieren, und wo ein Farbenwechsel sich geltend macht, z. B. der Farbenwechsel winterweißer Tiere, da sind zweifellos ganz andere und wohl auch kompliziertere Faktoren im Spiele (Beeinflussung von zentraler Stelle aus durch einen regulatorischen Mechanismus).

Unsere Beobachtungen haben gezeigt, daß es wohl gelingt, die Pigmentbildung in den Haarbulbi zu vernichten, nicht aber eine wesentliche Verstärkung in denselben anzuregen. Dasselbe betrifft auch das Auge, dessen Pigmentfunktion sich den Röntgenbestrahlungen gegenüber (die diesbezüglichen Versuche sind noch nicht abgeschlossen) vollständig indifferent verhält.

Bei den Röntgenbestrahlungen von Meerschweinchen ist zu beachten, daß die Strahlenempfindlichkeit der Haut dieser Tiere eine bedeutend geringere ist als beim Menschen, und daß zur Erzeugung kräftiger Reaktionen massive Dosen notwendig sind. Meine Betrachtungen waren anfangs in erster Linie darauf gerichtet, die Strahlenempfindlichkeit der Augen zu prüfen, um festzustellen, ob durch die Bestrahlung eine Aktivierung der Pigmentbildung möglich ist. Erst in der Folge bestrahlte ich auch Hautfelder auf dem Rücken und zwar in der Regel mit sehr großen Dosen (60—80 x durch 1—2 mm Aluminium filtriert). Als Resultat trat bei den meisten Tieren oft ohne deutliche Zeichen einer Entzündung ein Haarausfall auf, der in der Regel nur partiell, seltener total war. Die Haut reagierte nach Abklingen allfälliger Entzündungserscheinungen (leichte Rötung und lange dauernde Schuppung) stets mit einer außerordentlich intensiven Pigmentierung, zuweilen verbunden mit fleckweiser Depigmentierung, so daß dadurch das Bild eines Leukomelanoderma hervorgerufen wurde. Die nicht ausgefallenen bzw. nicht definitiv zerstörten Haare wuchsen in der Regel nicht in der ursprünglichen Farbe, sondern weiß nach.



d. h. sie hatten temporär oder dauernd die Pigmentbildung eingestellt (Verlust der Oxydase).

Tier Nr. 457. Ganzer Körper schwarz behaart. Bestrahlung eines Rückenfeldes 80 x durch 1 mm Al. Nach 5 Wochen besteht fast vollständige Epilation. Hautoberfläche intakt, diffus schuppend. Nach 3 Monaten ist die Haut im Zentrum vollständig epiliert, am Rande ist eine ringförmige Zone weißer Haare nachgewachsen. Die Haut ist intensiv schwarz pigmentiert, untermischt mit vereinzelten weißen Flecken. Excision in der Weise, daß normale und bestrahlte Haut gleichzeitig entfernt wurde.

Histologischer Befund: Das histologische Bild ist ein außerordentlich buntes, denn es zeigt nicht nur die Epidermis in allen Graden der Pigmentierung, sondern auch in der Cutis einen Pigmentreichtum, der geradezu verblüffend ist. Man kann praktisch 4 Zonen unterscheiden:

1. Annähernd normale Grenzzone mit normalen Follikeln.
2. Intensiv hyperpigmentierte Zone, Follikel z. T. zerfallen, z. T. noch vorhanden, pigmentlos.
3. Pigmentlose Zone ohne Follikel und
4. Hyperpigmentierte Zone ohne Follikel.

1. Zone: Epidermis normal, in der Cutis reichlich Haarfollikel mit kräftig pigmentierten Haaren. Chromatophoren fehlen.

2. Zone: Epidermis sehr kräftig pigmentiert und deutlich verbreitert. Das Pigment liegt in ziemlich reichlicher Menge auch in der Hornschicht. Die Pigmentierung einzelner Epidermiszellen läßt auffallend große Unterschiede erkennen.

In der Cutis finden sich subepithelial zahlreiche pigmenthaltige Zellen, z. T. spindelig unregelmäßig polymorph gestaltet, also zweifellos Chromatophoren. Stellenweise ist ihre Zahl enorm, Dimension und Pigmentgehalt ungewöhnlich groß. Morphologisch gleichen sie vollständig den Zellbildern, welche man bis starker Chromatophorenpigmentierung in menschlicher Haut zu sehen bekommt.

Das Aussehen des Pigmentes bietet ein von den bisherigen Beobachtungen etwas abweichendes Bild. Man findet wiederum reichlich kleine, distinkte Granula, welche morphologisch sich verhalten wie das Epidermispigment und nur heller, gelblicher, zuweilen auffallend lichtbrechend erscheinen. Daneben sieht man aber auch sehr zahlreich größere, schollige Pigmentformen, von ebenfalls gelblichbrauner Tönung. Diese Schollen stellen sich bei genauer Betrachtung teilweise heraus als Agglomerationen kleinerer Körnchen, teilweise hat man aber den Eindruck, daß einheitliche globoide Elemente vorliegen, welche mit den Pigmentschollen der menschlichen Chromatophoren eine große Ähnlichkeit haben. Auch diese Schollen besitzen häufig eine außerordentlich starke Lichtbrechbarkeit.

Die Follikel weisen fast durchwegs die Zeichen einer tiefgreifenden Schädigung auf. Die meisten sind atrophisch und enthalten keine Haare. In anderen findet man noch Haare, die nur ganz vereinzelte Pigmentkörner führen.

Außer den oben beschriebenen Pigmentzellen findet sich auch in den tieferen Schichten der Cutis reichlich Pigment. Dasselbe liegt, sofern sich das überhaupt beurteilen läßt, ausschließlich intracellulär, von vereinzelten zerstreuten Pigmentkörnern abgesehen. Bei exzessiv großen Pigmentschollen ist die Frage, ob freies oder intracelluläres Pigment vorliegt, nicht immer leicht zu entscheiden. Manchmal kann man aber doch Kerne auffinden. Beim genauen Studium der Lokalisation dieser in der Tiefe liegenden Pigmentmassen kann man feststellen, daß sie in unmittelbarer Beziehung zu den Haarfollikeln stehen. Die Verhältnisse sind teilweise etwas unklar, so daß eine detaillierte Darstellung notwendig erscheint. Im allge-



meinen erscheint der Grad der Follikelschädigung von Einfluß auf die Ausdehnung der Pigmentierung. Wir verfolgen darum die einzelnen Stadien gesondert und erhalten dadurch ein Bild von der Entwicklung des einen aus dem anderen.

1. Wurzelscheide teilweise pigmentiert, pigmentloser Bulbus. Haarschaft enthält nur spärliche Pigmentkörner.

Im bindegeweblichen Teil der Haarfollikel liegen diffus zerstreut oft zahlreiche spindelförmige Pigmentzellen. Auch in der Haarpapille und in der Umgebung ihrer Basis sieht man oft zahlreiche Pigmentzellen. In der Übergangszone zum normalen Gewebe trifft man gelegentlich auch scheinbar normale Follikel mit Haaren, deren Papille pigmenthaltig ist.

2. Haarfollikel atrophisch, stellen nur noch leere Epithelschläuche dar, deren Zellen vollständig pigmentfrei sind.

In der bindegeweblichen Wurzelscheide liegen massenhaft intensiv pigmentierte Zellen von durchaus bindegeweblichem Charakter. Große Haufen scholliger, maximal pigmentierter Zellen finden sich in der Umgebung der Haarwurzel, deren pigmentlose Epithelzellen vollständig zurücktreten. Zahlreiche Pigmentzellen liegen auch in der ganzen weiteren Umgebung des atrophischen Haares.

1. Epithelialer Haarfollikel vollständig untergegangen, nur noch die bindegeweblichen Zellen als strangförmiges Gebilde zurückgeblieben.

Die Bindegewebshülle stellt einen maximal pigmentierten Strang dar, der sich aus einem dichten Gefüge angeschwollener, spindelförmiger, mit Pigment beladener Zellen zusammensetzt. Die Pigmentzellen liegen auch in der näheren Umgebung dieses Stranges.

3. Zone: Epidermis stark verbreitert, Zellen hypertrophisch, im übrigen normal. Enthält noch spärliches Pigment in einigen der Basalzellen. Vereinzelte Zellen fallen durch stark vermehrten Pigmentgehalt auf (Zeichen einer ungleichen Schädigung). In der Cutis reichlich Chromatophoren, sowohl direkt unterhalb der Epidermis, als auch mehr herdweise in den tieferen Schichten der Cutis. Hier zeigt die Lage der bindegeweblichen Pigmentzellhaufen aufs deutlichste den Sitz untergegangener Haarfollikel an. Die Haarfollikel selbst sind vollständig verschwunden.

4. Zone: Entspricht vollständig Zone 3. Die Epidermis ist aber im Gegensatz dazu intensiv pigmentiert, so daß selbst die Hornschicht ganz dunkel erscheint. Die Zahl der subepithelialen Chromatophoren ist reichlich.

Die Dopareaktion veranschaulicht in schönster Weise die Pigmentverhältnisse nach ihrem Charakter als aktive oder passive Vorgänge. Sie ist schwach positiv in der normalen Grenzzone, kräftig positiv in der hyperpigmentierten Epidermis, sehr kräftig positiv in der Matrix pigmentierter Haare und in den pigmentierten Zellen der Haarwurzelscheide. In selten schöner Ausbildung und im Stadium stärkster reaktiver Schwärzung stellen sich die korb- und spinnenförmigen Melanoblasten in den äußeren Wurzelscheiden der Haarfollikel und in der Epidermis dar. Man findet zuweilen pigmentlose Haare, umgeben von einem

schwarzen Geflecht kräftig reagierender Melanoblasten. Die pigmentlosen Epithelzellen in den atrophischen Haarbälgen reagieren nicht. Ausnahmslos und unzweideutig negativ ist der Ausfall der Dopareaktion in sämtlichen pigmentführenden Zellen des Bindegewebes. Eine Reaktion findet sich bloß in verzweigten Leukocyten (Polyphenolasereaktion).

Tier Nr. 362. Schwarzes Tier mit schwarz behaarter Rückenhaut. Bestrahlung eines Rückenfeldes mit 80 x durch 1 mm Al. Nach 3 Wochen tritt unter den Erscheinungen einer desquamierenden Dermatitis partieller Haarausfall auf. Nach 3 Monaten ist die Haut an der bestrahlten Stelle haarlos und tief braunschwarz gefärbt. In der Peripherie sind einzelne Haare weiß nachgewachsen. Excision aus der Mitte bis ins Gesunde. Die Verhältnisse entsprechen bis in die Einzelheiten genau den oben geschilderten, so daß auf eine Wiederholung des schon Gesagten verzichtet werden kann. Charakteristischerweise fand sich nicht nur eine starke Häufung von Chromatophoren in der oberflächlichen Cutislage, sondern auch in der Umgebung untergegangener oder atrophischer Follikel.

Es wurde noch eine größere Anzahl von Tieren in ähnlicher Weise, auch mit schwächeren und stärkeren Dosen bestrahlt. Ich darf auf die Wiedergabe der Protokollauszüge verzichten, da dieselben nichts Neues bringen würden, sondern bloß die Bestätigung des oben in extenso mitgeteilten Befundes.

Zusammenfassung: Nach intensiver Röntgenbestrahlung behaarter Meerschweinchenhaut tritt nach Ablauf einer bestimmten Latenzzeit häufig im Anschluß an eine desquamierende Dermatitis, aber auch ohne eine solche, eine intensive Pigmentierung der Epidermis auf, welche außerordentlich lange andauert und zu einer dunkelschwarzbraunen Färbung der Haut führt. Bei noch stärkerer Dosierung verliert die Haut ihr Pigmentbildungsvermögen und wird weiß. Mit Eintritt der Reaktion fallen in der Regel auch die Haare aus, doch ist die Epilation häufig eine unvollständige und nie so prompt wie beim Menschen. Die Haare wachsen nach einiger Zeit wieder nach, ein Teil in der ursprünglichen Farbe, andere, stärker geschädigte, enthalten kein oder nur wenig Pigment und sind grau oder weiß. Bei höherer Dosierung geht der Follikel vollständig zugrunde.

In der Cutis, welche vor der Bestrahlung nicht eine einzige bindegewebliche Pigmentzelle enthalten hat, treten nach der Bestrahlung je nach der Intensität der Reaktion wenige bis äußerst zahlreiche Pigmentzellen auf. Die Pigmentzellen liegen sowohl in der subepithelialen Zone, als auch in den Haarpapillen und in der nächsten Umgebung der Haarbälge. Am zahlreichsten findet man sie dort, wo der epitheliale Anteil des Haarbalges vollständig untergegangen ist. Man erkennt dann die frühere Gegenwart des Haarbalges allein noch an den Haufen und Zügen cutaner Pigmentzellen. Die Pigmentzellen entsprechen morphologisch den übrigen Elementen der Cutis; sie sind z. T. spindelig, z. T. ganz unregelmäßig polymorph oder in plumper Weise verzweigt. Ihr Aussehen entspricht vollständig demjenigen der an gewissen Stellen normal



vorkommenden Chromatophoren, sowie auch den Chromatophoren der menschlichen Haut.

Das Pigment tritt in den Zellen in Form kleiner Körnchen auf, welche häufig zu gröberen Schollen zusammengefügt erscheinen. Es gleicht darin vollständig dem in den Epidermiszellen enthaltenen Pigment, unterscheidet sich von diesem dagegen durch die blassere Farbe. Neben diesen distinkten Pigmentkörnchen finden sich aber auch, zuweilen in beträchtlicher Menge homogene, globoide Pigmentschollen, ähnlich wie in den Chromatophoren des Menschen. Auch dort oder gerade dort, wo die Epidermis oder die Haarbulbi ihr Pigment ganz oder bis auf kleine Reste verloren haben, findet sich zuweilen in der Cutis bzw. in der Haarpapille noch reichlich Pigment. Die Dopareaktion ist allein in den epithelialen Pigmentzellen positiv und zwar dort, wo noch aktive Pigmentbildung stattfindet. Am stärksten reagieren stets die dendritischen Melanoblasten. In den cutanen Pigmentzellen war die Reaktion immer negativ, Zweifel darüber tauchten niemals auf.

Ich möchte an dieser Stelle noch kurz das Ergebnis einer größeren Serie von Augenbestrahlungen erwähnen, welche die Anregung der Pigmentbildung in Pigmentzellen des Auges zum Zwecke hatte. Die durch die Bestrahlung erzielten Reaktionen beschränkten sich ausschließlich auf die Augenlider und die Conjunctiva. Zuweilen, aber erst spät kam es zu einer Katarakt der Linse, nie aber konnte durch Dosen, welche nicht vollständige Zerstörung des Bulbus zur Folge hatten, eine nachweisbare Reaktion des Augeninnern erzielt werden. Die Veränderungen in der Haut der Augenlider boten das Bild der Pigmentverschleppung dar und zwar in einer Weise, welche jede Erwartung überstieg. Häufig fanden sich die Augenlider in ihrer ganzen Tiefe vollständig durchsetzt mit pigmentierten Bindegewebszellen.

Eine nachweisbare Veränderung im Pigmentgehalt des retinalen Pigmentblattes oder der Pigmentzellen der Chorioidea wurde nie festgestellt und auch die Dopareaktion, welche sich zur Zeit der embryonalen Pigmententstehung im Auge positiv fand, blieb vollständig negativ.

Schlußfolgerungen: Die Tierversuche haben ergeben, daß es sowohl durch anhaltende Quarzbestrahlung als auch durch Röntgenbestrahlung gelingt, in der vorher pigmentfreien Meerschweinchenhaut das Auftreten von Chromatophoren in der Cutis zu veranlassen. Das Pigment dieser Chromatophoren ist nicht autochthon in diesen Zellen entstanden; diese Annahme wäre eine gezwungene, es entstammt der Epidermis bzw. den epithelialen pigmentierten Gebilden der Haut. Daß dies tatsächlich der Fall ist, illustriert am deutlichsten der Vorgang beim Unter-



gang pigmentierter Haarbälge. In einer ganzen Reihe von Fällen finden wir die Haarbälge vollständig zerstört; die Epithelzellen der Haarmatrix sind verschwunden, das Pigment aber ist zurückgeblieben. Es hat aber seinen Ort gewechselt und liegt nicht mehr in den Epithelzellen, aber auch nicht frei im Gewebe, sondern in den Zellen des umgebenden Bindegewebes, von welchen es aufgenommen, phagocytiert worden ist. In diesem Vorgang sehen wir in schönster Weise die natürliche Wiederholung unserer Experimente mit künstlichem Melanin veranschaulicht. Statt des eingespritzten Melanins kommt jetzt das natürliche, aus den zerfallenden Haarbalgzellen freiwerdende zur Aufnahme. Die Bilder entsprechen einander vollkommen und finden auch eine Analogie in unserem oben mitgeteilten Fall von Röntgenatrophie beim Menschen.

Wir dürfen in bezug auf die Verhältnisse des Haarbalges jetzt sagen: Die Chromatophoren treten in der Meerschweinchenhaut darum auf, weil die normalen pigmentführenden Haarbalgzellen untergegangen sind und ihr Pigment freigeworden ist, und weil es eine grundlegende Eigenschaft aller Bindegewebszellen ist, freies Pigment wie einen Fremdkörper zu phagocytieren. Diese Annahme gilt sicher nicht nur für den Haarbalg allein, sondern wir dürfen mit Sicherheit annehmen, daß auch die im Papillarkörper liegenden Pigmentzellen ihr Pigment dem Untergang oder der Schädigung von pigmentierten Epidermiszellen verdanken.

Es bleibt uns jetzt noch die Beantwortung der Frage, warum normalerweise in der Meerschweinchenhaut kein Pigment aus der Epidermis in die Cutis austritt. Der Grund dafür scheint mir eine doppelter zu sein. 1. Bedeutet das dichte und weiche Haarkleid einen äußerst wirksamen Schutz gegen äußere Schädlichkeiten irgendwelcher Art, so daß in der Epidermis weder stärkere Lichtreaktionen noch überhaupt entzündliche Reaktionen vorkommen. Der zweite Grund ist die besondere Form, in welcher das Pigment in den epithelialen Zellen liegt. Ich habe dieses Moment bereits eingehend bei Besprechung der Pigmentverhältnisse in der menschlichen Haarpapille erörtert. Ich sprach dort die Ansicht aus, daß ein Austritt geformter Pigmente, als welche ich das stäbchenförmige Pigment der Haare bezeichne, und dem auch das Pigment in Haut und Haaren des Meerschweinchens zugerechnet werden muß, nur durch schwere Schädigung oder Zertrümmerung der Zelle möglich wäre. In den Haaren tritt nur beim Vorgang der Loslösung des Haarbulbus von der Papille Pigment in diese über. Diese Loslösung stellt ein eingreifendes mechanisches Trauma dar, als dessen Folge wir ungezwungen den Untergang einer Anzahl pigmenthaltiger Matrixzellen annehmen dürfen.

Ähnlich müssen die Verhältnisse in der Meerschweinchenhaut sein. Auch hier braucht es eine direkte Zerstörung der Zellen zur Befreiung des in ihnen enthaltenen Pigmentes. Diese Zerstörung erscheint im Verlauf einer intensiven Röntgenreaktion, welche eine lange dauernde, große Labilität der Zellen zur Folge hat, nicht als etwas Ungewöhnliches.

Aber auch bei der Lichtreaktion kann es zum Untergang von Zellen kommen, nur erfolgt dieses viel seltener. Im Verlaufe der Quarzbestrahlungen zeigten die Tiere hin und wieder doch leichtere, mit Desquamation verbundene Entzündungserscheinungen der Haut. Die relativ geringe Zahl von Chromatophoren nach Belichtung, im Vergleich zur Röntgenbestrahlung, spricht auch dafür, daß der Pigmentabfluß nur gering ist. Die Zahl der normalerweise an den haararmen Hautstellen (Ohr, Lippe, Scrotum) vorkommenden Chromatophoren ist gleichfalls eine sehr spärliche und nur in der Nähe der Lidränder reichlich, vielleicht infolge einer besonderen Häufung von Traumen aller Art an diesem ungeschützten Ort.

Wir konnten nun aber auch noch eine zweite Pigmentform in den Chromatophoren röntgenbestrahlter Meerschweinchenhaut antreffen, das sind kleinere und größere, mehr oder weniger homogene Schollen, welche eine Ähnlichkeit haben mit den Pigmentkörnern in den menschlichen Chromatophoren. Die Beobachtung spricht dafür, daß in diesen Fällen wie in der menschlichen Haut gelöstes Pigment aufgetreten und aufgenommen worden ist, eine Erscheinung, welche nach den übrigen Befunden in der Meerschweinchenhaut ganz ungewöhnlich erscheint. Als die Ursache davon muß die tiefgreifende Alteration der Epidermiszellen durch die Wirkung der Röntgenstrahlen angesehen werden, welche ähnlich wie die Altersatrophie der Matrixzellen im ergrauenden Menschenhaar das Auftreten und den Austritt gelösten Melanins bedingt oder ermöglicht. Unter der Strahlenwirkung nähert sich die Pigmentzelle des Meerschweinchens in ihren Pigmenteigenschaften der menschlichen Epidermiszelle, während sie sich normalerweise wesentlich anders verhält wie diese.

Warum die oben erwähnten Autoren bei ihren Bestrahlungen keine nennenswerte Vermehrung der Chromatophoren erzielt haben, erklärt sich z. T. aus der zu kurzen Dauer ihrer Versuche und wohl auch aus der Tatsache, daß sie mit Sonnenlicht arbeiteten. Einzig Grund hat Röntgenstrahlen angewendet und damit auch tatsächlich Pigmentzellen in der Cutis erzeugt. Der Autor geht jedoch über diesen Befund hinweg, da ihm seine Deutung Schwierigkeiten bereitet. Völlig rätselhaft erscheinen mir die Befunde von Meiroswky und Meyer, die nur in Lymphspalten Pigment beobachtet haben wollen. Meine Versuche beziehen sich allerdings auf das Meerschweinchen, allein ich kann

nicht glauben, daß dies allein den Grund für die Divergenz der Befunde bilden soll.

Wennschon weniger zur Sache gehörend, möchte ich nur kurz auf die große Divergenz in der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Pigmentorte hinweisen, welche bei den Versuchen hervorgetreten ist. Besonders bei den Bestrahlungsversuchen am Auge konnte man am selben Schnitt in schönster Weise die drei Reaktionsmöglichkeiten auf die Strahlenwirkung beobachten:

1. Völlige Indifferenz: Pigmentzellen des Auges;
2. Verstärkung der Funktion (Reizung): Epidermiszellen;
3. Vernichtung der Funktion (Lähmung): Pigmentzellen der Haarmatrix.

Auch zwischen der menschlichen und der tierischen Epidermis bestehen starke Unterschiede in der Empfindlichkeit. Wir sahen, daß beim Tier erstaunlich hohe Dosen zuweilen fast reizlos vertragen wurden, während dieselben Dosen beim Menschen eine vollständige Zerstörung der Epidermis und selbst tieferer Gewebsteile zur Folge haben würden.

Die Erklärung für das verschiedene Verhalten muß in folgendem zu suchen sein: Die menschliche Haut stellt ein Organ dar, dessen Leistungsfähigkeit durch die direkte Berührung mit der Außenwelt in höchster Weise und dauernd in Anspruch genommen wird. Dies hat nicht nur eine starke Abnützung, sondern dementsprechend auch eine intensive Regeneration zur Folge, welche auch an die Pigmentbildung quantitativ erhöhte Anforderungen stellt. Die Tierhaut steht in dieser Beziehung vermöge ihres Haarschutzes bedeutend günstiger da und ihre Abnützung und Regeneration ist dementsprechend eine relativ geringe. Erinnern wir uns an die bekannten Gesetze von Tribondeau und Bergonié, wonach die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle ein direktes Maß für biologische Aktivität ist, so erscheint uns der Reaktionsunterschied zwischen menschlicher und tierischer Haut nunmehr verständlich.

Die Analyse der Pigmentvorgänge beim Meerschweinchen hat einen didaktischen Wert, denn sie zeigt, daß es bei eingehender Prüfung der Verhältnisse trotz anfänglicher Widersprüche doch möglich ist, auch von der Norm abweichende Erscheinungen auf eine einheitliche Basis zurückzuführen. Zweifellos haben wir in der Meerschweinchenhaut einen Pigmentierungstypus vor uns, wie er vielleicht bei der Mehrzahl der behaarten Säugetiere angetroffen wird. Es wäre aber ein Fehler, daraus auf die grundsätzliche Identität bei sämtlichen Tieren zu schließen, sondern wir müssen uns von Fall zu Fall auf das Auftreten von Abweichungen gefaßt machen, die einer gesonderten Erforschung und Deutung bedürfen.



Als eine solche Abweichung ist eine besondere Form der cutanen Pigmentzellen zu betrachten, welche schon durch ihre Gestalt und Anordnung einen hohen Grad von Selbständigkeit verraten.

Die Kenntnis dieser Pigmentzellen verdanken wir vor allem Adachi. Adachi konnte feststellen, daß in der Cutis vieler Affen zweierlei Formen von Pigmentzellen auftreten. Einmal „kleine, unscheinbare pigmentierte Gebilde“, die nur in höheren Lagen des Coriums vorkommen und die er als kleine, pigmentierte Bindegewebszellen auffaßt. Daneben eine morphologisch viel einheitlichere Form von Pigmentzellen, welche in den unteren zwei Drittel der Cutis gelegen sind. Die Zellen beschreibt Adachi als spindelförmig oder sternförmig, tief gefärbt und sehr groß. Die spindelförmigen messen zwischen 80 und 150 μ. Ihre Dicke beträgt gewöhnlich 5—10 μ. Der Kern der meisten Zellen ist von Pigmentkörnern ganz verdeckt. Die Pigmentkörner sind deutlich gröber und tiefer gefärbt, als die des Epithelpigmentes. Die Anordnung der Pigmentzellen ist im allgemeinen horizontal; die Zellen haften häufig an den Gefäßwänden. Die sternförmigen Zellen umspinnen die Gefäßwand netzförmig, zuweilen liegen sie unregelmäßig zerstreut, während sie in der Tiefe mehr horizontal angeordnet sind.

Aus den Untersuchungen von Adachi geht hervor, daß diese zweite Form von Pigmentzellen in hohem Grade unabhängig ist von der Verteilung der epithelialen Pigmentierung, so daß sowohl die eine als auch die andere Pigmentart gesondert angetroffen werden. Als Beispiel für das alleinige Vorkommen der großen cutanen Pigmentzellen führt Adachi Macacus resus und cynomolgus, Cercopithecus callitrichus und Cercopithecus mona an, bei welchen in der Cutis des Unterarmes reichlich Pigmentzellen liegen, obwohl die Epidermis zeitlebens pigmentfrei ist. Ich selbst konnte am Unterarm von Cercopithecus cynomolgus aus der Sammlung des hiesigen anatomischen Institutes diesen Befund bestätigen.

Adachi legt Gewicht darauf, diese großen, verzweigten Pigmentzellen von den höher gelegenen kleinen scharf abzugrenzen. Er vergleicht sie, und darin liegt ein besonderes Verdienst, mit den Pigmentzellen der menschlichen Mongolenflecke, jenen in der Sakralhaut von Kindern mongolischer Rasse nach Blochs Untersuchungen auch beim Weißen mit Regelmäßigkeit auftretenden Pigmentierungen.

Adachi sagt über diese Zellen folgendes: Die Pigmentzellen finden sich hauptsächlich in der unteren Hälfte oder in den unteren zwei Dritteln der Coriumschicht und kommen nie so hoch, sich der Epidermis zu nähern. Die Form der Zellen ist spindelig, die sternförmigen sind etwas seltener. Die Spindel mißt ihrer Länge nach bis zu 130 μ, gewöhnlich aber nur 40—80 μ, ihre Dicke beträgt 4—10 μ. Die Farbe der Zellen ist gelblich-braun. Das Pigment, dessen Körnchen sehr



fein sind, ist in den Zellen im allgemeinen gleichmäßig verteilt und so findet man die meisten Zellen bis in ihre Ausläufer pigmentiert. Der Zellkern ist fast in allen Zellen als mehr oder weniger heller Fleck sichtbar.

Diese großen und schönen Pigmentzellen sind sehr verschieden von den gewöhnlichen, auf das Stratum papillare beschränkten, undeutlichen kleinen. Adachi weist auf den mikroskopischen Befund von Grimm hin und betont, wie wichtig es ihm sei, daß dieser Autor die tiefliegenden großen Pigmentzellen der Kreuzhaut von den gewöhnlichen im Corium gefundenen, höherliegenden kleinen Pigmentzellen unterscheidet.

Adachi findet, daß zwischen den Zellen der Mongolenflecke und den großen Pigmentzellen der Affenhaut sowohl der Lage als auch der Form nach die weitgehendste Übereinstimmung besteht, so daß zwischen ihnen eine Verwandtschaft angenommen werden darf. Adachi betrachtet demnach den Mongolenfleck als den rudimentären Überrest einer in Rückbildung begriffenen Charaktereigentümlichkeit, welche in der Affenhaut noch in voller Ausbildung sich befindet.

Hat schon Adachi auf die Sonderstellung der großen Pigmentzellen im Bindegewebe hingewiesen, so fand dieselbe erst ihre volle Begründung durch die Ergebnisse der Dopareaktion. Bahrawi, ein Schüler Blochs, hat nämlich in den Pigmentzellen beim Mongolenfleck eine positive Dopareaktion gefunden.

Das Resultat der Dopareaktion ist für die Beurteilung dieser Zellgruppe von allergrößter Bedeutung, denn es besagt, daß die Pigmentbildung in ihnen eine autochthone ist und durch die Tätigkeit desselben oxydierenden Fermentes wie in der Epidermis erfolgt. Damit wird ein scharfer Trennungsstrich zwischen den Zellen des Mongolenflecks und den gewöhnlichen cutanen Chromatophoren gezogen. Erstere sind selbständige Pigmentbildner, Melanoblasten, letztere banale sekundär pigmentierte Bindegewebszellen, Chromatophoren.

In Analogie mit dem Befund an Mongolenflecken hat Sato unter Leitung Blochs in den Pigmentzellen eines blauen Naevus positive Dopareaktion erhalten. Die blauen Naevi, die seinerzeit von Tièche ausführlicher beschrieben worden sind, bieten morphologisch ein den Mongolenflecken sehr ähnliches Bild dar, nur ist der Reichtum der pigmentierten Zellen bei ihnen ein noch viel größerer. Ihre Stellung, die bis heute noch völlig rätselhaft war, erfährt durch diesen Befund ebenfalls eine gewisse Aufklärung.

Das Verhalten der Mongolenzellen bei der Dopareaktion läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß auch die morphologisch gleichen Pigmentzellen der Affen die Dopaoxydase enthalten. Bisher ist uns mangels



lebenden Materials die Untersuchung mit der Dopareaktion nicht möglich gewesen. Dagegen konnte ich in der Schnauze der grauen Hausmaus Pigmentverhältnisse antreffen, welche mit den von Adachi in der Affenhaut beschriebenen eine gewisse Ähnlichkeit haben.

Im Gebiet der Schnurrhaare der Schnauze weist die Cutis dieser Tiere ein mehr oder weniger stark ausgebildetes Netz verzweigter Pigmentzellen auf. Die Pigmentzellen liegen sowohl in den obersten Schichten der Cutis und hier zuweilen ziemlich dicht, als auch begleiten sie Haarbälge und Gefäße, in ihrem Verlaufe nach der Tiefe. In den tieferen Cutisschichten ist ihre Anzahl bedeutend spärlicher. Am reichlichsten finden sich diese Zellen in der Nähe der Follikelöffnung der Tast- und Schnurrhaare. Hier bilden sie ein kragenförmig den Follikel umschließendes, dichtes Geflecht. Die Zellen sind zum größten Teil sehr langgestreckt, fast fadenförmig. Ihre Fortsätze verlaufen unregelmäßig, so daß sich die Zellen, besonders in Paraffinschnitten, nur ganz unübersichtlich darstellen. Zuweilen sind die Zellen verzweigt oder sternförmig. In der Regel findet man einen etwas kugelförmig erweiterten, zentralen Protoplasmaleib, welcher den Kern enthält.

Die Epidermis sowie auch die äußeren Wurzelscheiden der Haarbälge sind vollständig pigmentfrei und fallen durch ihre außerordentliche Schmächtigkeit auf. Nicht selten ist die Epidermis kaum zwei Zellagen breit.

Die Haarfollikel enthalten z. T. pigmentierte und nichtpigmentierte Haare. Die Pigmentierung der Haare betrifft in erster Linie das Haarmark und in schwächerem Grade die Haarrinde. Besonders interessant ist die Verteilung des Pigmentes im ersteren. Es folgen sich nämlich kurze pigmentierte Zonen in kleineren Abständen, zwischen welchen gleichbreite, vollständig farblose Segmente liegen, während die Pigmentierung der Rinde kontinuierlich ist. Dadurch erhält das Haar ein regelmäßig gebändertes Aussehen, etwa wie die Zahnstange eines Getriebes. Zahlreiche Haare sind nicht über ihre ganze Länge pigmentiert, sondern fast regelmäßig ist bald das obere, bald das untere Ende des Haares pigmentfrei, ja man findet sogar Haare, in welchen die Wurzel und die Haarspitze pigmentiert sind und zwischen beiden eine lange pigmentfreie Zone liegt. Das spricht dafür, daß die Pigmentierung der Haare einem außerordentlich großen Wechsel unterworfen ist. Klinisch gibt sich das durch die eigentümliche Melierung des Haarkleides aus schwarzen und farblosen Elementen kund, wodurch die graue Farbe entsteht. Dopareaktion: Die Dopareaktion ist negativ in der Epidermis, stark positiv in den Haarbulbi pigmentierter Haare, während diejenigen nicht pigmentierter negativ reagieren. In den Pigmentzellen der Cutis ist die Reaktion z. T. vollständig negativ. Es finden sich aber stellenweise vereinzelte Elemente, welche eine schwach positive Reaktion aufweisen. Sie besteht in der Regel in der Dunkelung der mittleren, perinucleären Zone der Zelle, während die Ausläufer sich negativ verhalten. Die reagierende Zone erscheint dunkelgrau, zuweilen nur blaßgrau. Oft hat man den Eindruck, als ob nur die Granula geschwärzt seien, doch kann dieser Eindruck auch auf Täuschung beruhen. Im Gegensatz zu diesen schwach reagierenden Zellen finden sich um die Follikel, nahe unterhalb ihrer Ausmündungsstelle, neben weniger oder nicht reagierenden Zellen solche, die eine kräftige Reaktion aufweisen. Diese stellen sich dar als schwarze fleckförmige Gebilde mit einer Anzahl plumper und feinerer Fortsätze und einem charakteristischen Auslaugungshof.

Die positive Reaktion in den cutanen Pigmentzellen der Mausschnauze beweist ihren selbständigen Charakter. Es handelt sich demnach wie bei den Mongolenzellen um autochthone Pigmentbildner.



Melanoblasten, und nicht um phagocytierende Elemente. Dies letztere ist schon darum unwahrscheinlich, weil die Epidermis frei von Pigment ist.

Ehrmann hat die cutanen Pigmentzellen bei der Maus in Beziehung gebracht zum Haarwechsel, indem er beobachtete, daß nach Abstoßung des Kolbenhaares in den Zwischenraum zwischen den nach der Tiefe wachsenden neuen Epithelzapfen und die junge Papille einzelne Zellen des Chromatophorennetzes einwandern und beim Abwärtswachsen der Matrix mitgenommen werden. Solche Haare werden nach Ansicht von Ehrmann zu pigmentierten Haaren, während jene, bei denen dies nicht geschieht, pigmentlos bleiben. Es erübrigt sich, wegen dieser Befunde in eine morphologische Streitfrage einzutreten, da die Verhältnisse der Dopareaktion aufs deutlichste beweisen, daß die Pigmentbildung in den Epithelzellen der Haarbulbi stattfindet. Sie ist allerdings keine gleichmäßige, sondern eine gleichsam pulsierende, eine Erscheinung, die physiologisch außerordentlich interessant ist, und deren Mechanismus noch der Aufklärung bedarf. Die Annahme einer Wanderung von Melanoblasten ist nicht notwendig, ich konnte mich in meinen Schnitten auch in keiner Weise davon überzeugen.

Durch den Nachweis, daß auch in mesodermalen bzw. im mesodermalen Gewebe liegenden Zellen (Pigmentzellen der Chorioidea, Mongolenzellen, Pigmentzellen der Maus) normalerweise eine selbständige Pigmentbildung stattfindet, ist allerdings der Satz von der Ektodermspezifität der Pigmentgenese, der sich bei den ersten Erfahrungen über die Lokalisation der Dopareaktion aufdrängte, gefallen oder doch sehr in Frage gestellt. Dies muß von neuem dazu anspornen, alle Pigmentorte ohne Rücksicht auf Lage und Charakter in unvoreingenommener Weise zu prüfen*).

In ganz besonderem Maße gilt das für die Pigmentverhältnisse bei

*) Anmerkung bei der Korrektur: Dabei ist es zur Vermeidung von Irrtümern unerläßlich, sich an eine einheitliche Nomenklatur zu halten. Die innerhalb der Epidermis gelegenen häufig verzweigten Pigmentzellen, welche — wie das auch die positive Dopareaktion beweist — eminente Pigmentbildner sind, verdienen und tragen seit Ehrmann den Namen Melanoblasten. Im Gegensatz dazu heißen Chromatophoren die pigmentrezeptorischen Bindegewebszellen im Papillarkörper. Zwischen beiden bestehen wohldefinierte morphologische und funktionelle Unterschiede. Trotzdem kommen immer noch Verwechslungen vor. Das beweist die im 136. Band dieses Archivs erschienene Arbeit von P. Krüger über die Pigmentierung der Haut bei Grampus griseus. Was dort Krüger als Chromatophoren beschreibt, sind — auch den Abbildungen nach — unzweifelhaft Melanoblasten, wie man sie an der Epidermiscutisgrenze auch beim Menschen antrifft. Mit den Chromatophoren Blochs, mit denen sie Krüger vergleicht, haben sie nichts zu tun. Echte Chromatophoren scheinen in der Haut von G. g. ganz zu fehlen. Die Schlußfolgerungen Krügers sind dementsprechend unrichtig.



niederen Tieren, die trotz aller Studien noch nicht genügend aufgeklärt sind. Bloch hat seinerzeit in der Epidermis von Triton cristatus eine positive Dopareaktion gefunden. Die in der Cutis gelegenen Pigmentzellen reagieren nicht, woraus man den Schluß ziehen konnte, daß in ihnen keine Pigmentbildung stattfindet. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Technik der Dopareaktion in der Haut niederer Tiere auf besondere Schwierigkeiten stößt, und daß zunächst negative Befunde mit der größten Vorsicht zu verwerten sind. In diesem Sinne möchte ich auch die neulich von Schmidt über den Feuersalamander mitgeteilten Befunde noch als provisorisch und der Revision bedürftig bezeichnen. Die Verfeinerung der Methodik verspricht klarere Bilder zu geben, als dies bis jetzt der Fall gewesen ist. Auch wird der Zeitpunkt, in welcher die Dopareaktion angestellt wird, nicht gleichgültig sein. Am vorteilhaftesten ist in allen solchen Fällen der Moment der ersten Pigmententstehung im embryonalen Leben, weil diese gewöhnlich mit einer größeren Intensität verläuft und darum einen reichlichen Gehalt an pigmentbildendem Ferment erwarten läßt.

Wir müssen uns immer bewußt sein, daß der Pigmentapparat niederer Tiere eine viel weitgehendere Differenzierung aufweist, entsprechend seiner größeren Bedeutung im Haushalt des ganzen Organismus. Durch die bedeutenden Studien von Fuchs, Ballowitz, Fischel und vielen anderen Autoren wissen wir, daß weitgehende Beziehungen bestehen zwischen Sinnesempfindungen und Pigmentverteilung. Wir wissen, daß vermutlich auf dem Wege der Nervenbahnen Impulse den Pigmentzellen übermittelt werden, welche nicht nur zu Lokomotionserscheinungen an den Zellen Anlaß geben, sondern wahrscheinlich auch auf den Vorgang der Pigmentbildung einwirken. Diese funktionellen Eigentümlichkeiten haben vielleicht weitgehende Unterschiede oder Besonderheiten auch in der Art der Pigmententstehung zur Folge, deren Wesen erst erschlossen werden muß. Betrachtet man die mesodermalen Pigmentzellen vom morphologischen Standpunkte aus, so möchte man sie viel eher den Pigmentzellen der Chorioidea zur Seite stellen als den Chromatophoren der menschlichen Haut. Jene aber bilden, wie ich das nachweisen konnte, ihr Pigment selbst (positive Dopareaktion).

Zu den Hauptbefunden der folgenden Arbeit gehört der Nachweis der Pigmentphagocytose durch die Zellen des Bindegewebes. Wir haben weiter oben die Forderung aufgestellt, daß phagocytiertes Pigment bzw. pigmentierte Bindegewebszellen überall dort angetroffen werden müssen, wo freies Pigment im Gewebe auftritt. Diese Forderung bezieht sich nicht nur auf die Cutis allein, es liegt vielmehr nahe, auch in der Nähe anderer Pigmentorte nach sekundär abgelagertem Pigment zu forschen. Dies dürfte mancherorts auf größere Schwierigkeiten





stoßen, besonders dort, wo die pigmentbildenden Zellen, wie beispielsweise Mongolenzellen oder Pigmentzellen in der Chorioidea, frei im Gewebe liegen und nicht durch eine scharfe Grenzlinie, wie die Epidermiszellen, vom Bindegewebe abgesondert sind. Auch die Dopareaktion gibt in diesen Fällen nicht immer ein klares Bild, und zwar im Hinblick darauf, daß sie sehr häufig nur in einem Teil der echten Pigmentzellen positiv ist, in andern wieder nicht. Auch die morphologischen Kriterien können im Stiche lassen, da es nicht leicht ist. z. B. eine Spindelzelle allein durch ihre Größe von einer anderen Spindelzelle zu unterscheiden.

Der sicherste Weg wird der funktionelle sein, d. i. der Versuch, durch Steigerung der pigmentbildenden Tätigkeit in den autochthonen primären Pigmentzellen das Auftreten bzw. die Vermehrung von phagocytierenden sekundären Pigmentzellen zu bewirken. Meine diesbezüglichen Versuche am Auge sind bisher negativ ausgefallen, und zwar darum, weil es mir nicht gelungen ist, diese Funktionssteigerung zu provozieren.

Es gibt nun aber doch zwei Beispiele auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie, bei welchen zweifellos neben der primären Pigmentbildung eine sekundäre Phagocytose im Bindegewebe stattfindet, das sind einerseits die Naevi und andrerseits die malignen Melanome. Schon Wieting und Hamdi haben auf das Nebeneinander von runden pigmentierten Naevuszellen und pigmentierten Bindegewebszellen aufmerksam gemacht. Durch die Dopareaktion wurde die Unterscheidung noch wesentlich erleichtert, indem, wie Bloch nachgewiesen hat, die Naevuszellen positiv reagieren. Auf schönste Weise läßt sich gerade in den Naevi die Pigmentbildung durch Röntgenbestrahlung steigern; man erzielt dadurch häufig nicht nur eine wesentliche Vermehrung des Pigments in den Naevuszellen, sondern auch eine zuweilen enorme Vermehrung des in der ganzen Cutis im Umkreis ausgestreuten phagocytierten Pigmentes. Ich verweise in bezug auf diese Verhältnisse auf eine Mitteilung, die demnächst erscheinen soll.

Dieselben Verhältnisse wie in den Naevi findet man auch in den malignen Melanomen. Auch dort sieht man neben den pigmentierten und morphologisch gut charakterisierten Tumorzellen das Auftreten von oft maximal pigmentierten Bindegewebszellen, welche in Zügen angeordnet im Stroma des Tumorgewebes liegen und nicht selten ganze Pigmentstraßen aus dem Tumor in das übrige Gewebe bilden. Ich habe in einer früheren Arbeit diese Verhältnisse bereits ausführlicher geschildert und mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß bei der Deutung der histologischen Bilder streng auf die Sonderung zwischen primären pigmentierten Tumorzellen und sekundär pigmentierten Bindegewebszellen geachtet werden muß.



Sowohl in den Naevis als auch in den Melanomen wird das phagocytierte Pigment in scholliger Form angetroffen, was auf die Aufnahme gelösten Farbstoffes hindeutet. Bezeichnenderweise entspricht das primäre Pigment in den Geschwulstzellen morphologisch vollkommen demjenigen der Epidermis, d. h. es ist staubförmig und nur bei starker Überproduktion von Pigment schollig, klumpig.

Wir haben in der Meerschweinchenhaut ein Beispiel dafür, daß selbst reichliche Pigmentbildung in der Epidermis noch keineswegs zur sekundären Pigmentbildung, also zur Pigmentverschleppung führen muß, und wir haben die Gründe für dieses Verhalten einerseits in dem mechanischen Schutz durch das Haarkleid und anderseits in dem besonderen Charakter der Pigmentierung (distinkte, stäbchenförmige Gebilde) angenommen. Auch diese Tatsache muß bei der Forschung nach sekundärer Pigmentierung in Rücksicht gezogen werden.

Außer den Befunden sekundärer Pigmentablagerung am Orte der primären Pigmentzellen existieren auch eine Reihe von Beobachtungen über Pigmentverschleppung in entferntere Teile des Körpers. Dahin gehören die Beobachtungen über Pigmentablagerungen in Lymphdrüsen von Riehl, Jadassohn, Schmorl, Adachi, Meirowsky, Meyer sowie jene hochinteressanten Beobachtungen über diffuse Pigmentierung ganzer Organe, ja selbst des ganzen Organismus bei ausgedehnter Melanosarkomatose. Ich erwähne besonders die Fälle von M. B. Schmidt und den neulich publizierten Fall von Takuma Matsunaga.

Beide Autoren konnten bei ihren Fällen eine auffallende diffuse Färbung vieler Gewebe feststellen. Die diffuse Färbung beruhte darauf, daß die normalen präformierten Gewebe, und zwar ihre Zellen, Pigment enthielten, und zwar:

1. die spindeligen Bindegewebszellen in verschiedenen Organen;
2. die Endothelien der Blutgefäße, besonders der Capillaren, und die Kupferschen Sternzellen der Leber;
3. die Reticulumzellen der Lymphdrüsen und
4. die Epithelzellen.

Schmidt fand die gewundenen Harnkanälchen, die Alveolarepithelien der Lunge und die Epithelien der Schilddrüse pigmentiert. Auch in der Leberzelle fiel eine starke braune Körnelung auf, die er nicht als Siderose auffaßte. Auch Matsunaga fand die Epithelien der Niere pigmentiert, dagegen waren die Epithelien vieler anderer Organe und auch der Mundschleimhaut sowie auch die Endothelien in diesen Organen pigmentfrei. Auch die Epidermis wies bloß ihren natürlichen Pigmentgehalt auf. Ich erwähne dieses Detail im Hinblick darauf, daß mir eine Pigmentierung der Epithelien bei meinen Injektionsversuchen mit Melanin nie gelungen ist und auch die Endothelien.



wenigstens in späteren Phasen der Pigmentablagerung, kein Pigment enthielten.

Beide Autoren beobachteten das Pigment in Form feiner oder etwas gröberer Körnchen, deren Form nach Schmidt im allgemeinen nach der Natur des Organs variiert. Interessanterweise stellt sich das Pigment in den Kupferschen Sternzellen in Form ganz kurzer, mit der Längsachse verlaufender Stäbchen dar.

Nach der Annahme von Schmidt entstammt das Pigment den Tumorzellen. Den Transport stellt er sich folgendermaßen dar: Der Farbstoff der Tumoren wird gelöst und durch Reduktion entfärbt, in diesem Zustand dem Gewebe zugeführt und in einigen von ihnen unter Oxydation wieder hergestellt. Schmidt stützt sich dabei auf die Erscheinung der Melanurie, welche in seinem Fall auch bestanden hatte und die in der Ausscheidung eines, durch Oxydation an der Luft in ein Melanin übergehenden, farblosen Chromogens besteht.

Eine ganz andere Auffassung wie Schmidt vertritt Matsunaga. Dieser Autor konnte nicht nur in den Tumorzellen, sondern auch in allen pigmentierten Zellen des ganzen Körpers eine positive Dopareaktion erzielen. In der Arbeit fehlen Illustrationen. Aber bei der Beschreibung seiner Befunde drängt sich die Frage auf, ob Matsunaga in der Deutung der Reaktionsbilder nicht zu weit gegangen ist. Die immer wiederkehrende Bemerkung, daß eine deutliche Dunkelung der vorhandenen Pigmentkörnchen erzielt worden sei, ist auffallend. Ich habe früher schon darauf hingewiesen, daß ich die Dunkelung der Pigmentgranula nicht für Dopareaktion spezifisch halte und eigentlich gar nicht zum Reaktionsbild gehörig betrachte. Dieses besteht vielmehr ausschließlich in einer kräftigen, elektiven Schwärzung des Zellprotoplasmas.

Eigene Versuche an drüsigen Organen haben mir gezeigt, daß gerade dort, wegen der außerordentlich leichten unspezifischen Dunkelung der Gewebe, die richtige Beurteilung der Dopareaktion auf große Schwierigkeiten stößt und nicht nur einwandfreie Technik, sondern auch ein gewisser durch die Erfahrung geschulter Blick notwendig ist, um spezifische von nichtspezifischer Reaktion auseinanderzuhalten.

Ich möchte darum den Fall von Matsunaga noch als nicht völlig abgeklärt ansehen und weitere Bestätigungen dieser sehr interessanten Beobachtung abwarten.

Was den Vorgang des Pigmenttransportes anbetrifft, so möchte ich mich vollkommen der Ansicht Schmidts anschließen, daß nicht corpusculäre Teilchen, sondern der Farbstoff in gelöster Form im Körper verteilt wird und erst an Ort und Stelle in der Zelle wieder in granulärer Form auftritt. Nicht ganz kann ich dem Autor folgen in seiner Auffassung, daß der Farbstoff in reduziertem Zustande kreist



und erst in der Zelle durch eine erneute Oxydation zu Melanin sich umwandelt. Der Hinweis auf die Melanurie gibt keine genügende Stütze für diese Auffassung; wenn schon die Melanurie der Ausdruck für das gehäufte Auftreten pigmentbildender Substanzen im Körper ist, so darf doch nicht ohne weiteres auf einen Zusammenhang mit dem Melanin geschlossen werden, da vorerst chemische Anhaltspunkte für eine Identifikation fehlen. Ich glaube, daß der Annahme eines im Serum gelösten Melanins nach unseren experimentellen Erfahrungen nichts mehr im Wege steht, und daß die Vorstellung von einer intermediären Reduktion und Oxydation nicht notwendig ist.

Ganz beiläufig möchte ich bemerken, daß ich durch intrakardiale Injektion von Dopamelanin bei Meerschweinchen nicht imstande gewesen bin, eine Melanurie zu erzeugen, wohl aber die Ausscheidung von Melanin in mehreren Organen (Milz, Lunge, Leber) beobachten konnte.

Zusammenfassung.

I. Zu den charakteristischen Merkmalen der Bindegewebszellen gehört die Fähigkeit, in den Gewebsspalten und Gewebssäften auftretende corpusculäre oder auch gelöste Substanzen in sich aufzunehmen und unter Umständen sehr lange Zeit hindurch zu speichern. Dies betrifft sowohl chemisch indifferente Körper, wie Kohleteilchen (Tusche) und Zinnober, als auch andere Substanzen, wie Blutfarbstoff und vor allem Melanin.

Melanin ist ein in alkalischen Lösungsmitteln und darum auch in der Gewebslymphe und im Blutserum löslicher Körper. Wird natürliches Melanin (durch chemische Extraktion aus Haaren oder pigmenthaltigen Geweben gewonnen) oder künstliches Melanin (Dopamelanin) ungelöst in die Haut eingespritzt, so wird ein Teil desselben von den Bindegewebszellen wie Fremdkörper phagocytiert; der größte Teil geht in den Gewebssäften in Lösung und wird erst in gelöstem Zustand durch die Gewebselemente aufgenommen.

Die Aufnahme gelösten Pigmentes durch Bindegewebszellen erfolgt in der Weise, daß zunächst das ganze Protoplasma der Zelle diffus von dem Pigment durchtränkt wird. Die Pigmentierung kann derart geringgradig sein, daß sie der Beobachtung sich vollständig entzieht. Die diffuse Färbung geht nach kürzerer Zeit zurück und beschränkt sich auf vereinzelte Teile des Zellinhaltes, welche als größere und kleinere schollige Gebilde imponieren. Diese nehmen an Größe immer mehr ab, und es resultieren schließlich etwas unregelmäßige schollige, globoide Granula, ungefähr von der Größe der eosinophilen Granula in Leukocyten, welche als gleichmäßige Granulation im Zellplasma liegen und in dieser Gestalt jahrelang in der Zelle verweilen können.

Diese Form der Granulabildung ist für die Aufnahme gelösten

Melanins in hohem Grade charakteristisch. Die Granula gleichen morphologisch vollkommen den Granula in den natürlichen Chromatophoren der menschlichen Haut.

In dem Zustand der diffusen Pigmentinfiltration der Gewebe mit gelöstem Melanin findet man auch in den kollagenen Fasern und in den Endothelien Pigment. In späteren Stadien werden diese Elemente dagegen stets pigmentfrei angetroffen. Das Pigment geht mit der Zeit völlig in die Bindegewebszellen über, für welche es eine besondere Affinität besitzt.

Die Leukocyten nehmen auch Pigment auf; sie spielen jedoch bei der Pigmentresorption nur eine untergeordnete, zufällige und jedenfalls keine aktive Rolle.

II. Wenn die Eigenschaft der Phagocytose ein Attribut der Bindegewebszellen darstellt, dann ist umgekehrt der Mangel dieser Eigenschaft ein Attribut der epithelialen Elemente. Sowohl die Epidermis als auch die epithelialen Anteile der Haarbälge und Schweißdrüsen verhalten sich gegenüber Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin vollständig indifferent. Die Infiltration der Gewebe mit diesen Substanzen schließt stets mit scharfer Grenze am Epithel ab.

Eine diffuse Aufnahme von gelöstem Melanin wird nur ausnahmsweise dann beobachtet, wenn eine nachweisliche Schädigung der Zellen vorliegt, oder in der allerersten Phase intensiver Pigmentimbibition. Das in solchen Fällen diffus aufgenommene Pigment wird aber nicht granulär ausgeschieden wie in den Bindegewebszellen, sondern verschwindet nach wenigen Tagen spurlos, vielleicht als der Ausdruck dafür, daß die Epidermiszellen für Pigment ein viel stärkeres Abbauvermögen besitzen als die Bindegewebszellen.

III. Die im Papillarkörper gelegenen cutanen Pigmentzellen der menschlichen Haut stellen vom morphologischen und funktionellen Standpunkt aus keine einheitliche Zellart dar. Sie besitzen dasselbe phagocytäre Vermögen für Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin wie die übrigen Bindegewebszellen. Ihre Gestalt gleicht vollkommen derjenigen der benachbarten Bindegewebszellen. Sie ist im Papillarkörper polymorph (sternförmig, dreieckig, schollig, klumpig usw.), in den tieferen Schichten mehr spindelförmig. Die Chromatophoren unterscheiden sich von ihren Nachbarzellen allein durch ihren Pigmentgehalt.

Es ist durch Injektion von Melanin möglich, an jedem Ort künstliche Chromatophoren in beliebiger Menge zu erzeugen, welche sich von den natürlichen weder durch ihre Gestalt noch durch das Aussehen und den Chemismus des Pigmentes unterscheiden. Bei reichlicher Pigmentinjektion werden sämtliche Bindegewebszellen in Chromatophoren verwandelt.



Die Chromatophoren enthalten die Dopaoxydase, auf deren Tätigkeit die Pigmentbildung in den Basalzellen der Epidermis und in den Matrixzellen der Haarbulbi beruht, nicht. Die Dopareaktion ist in ihnen ausnahmslos und in jedem Zeitpunkt ihrer Entwicklung negativ.

Aus diesen Tatsachen dürfen wir folgern:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut stellen gewöhnliche Bindegewebszellen dar, die Pigment phagocytiert haben. Jede Bindegewebszelle kann zur Chromatophore werden.

Die morphologisch vollkommene Übereinstimmung zwischen den Pigmentgranula der künstlichen und der natürlichen Chromatophoren spricht dafür, daß der Vorgang der Pigmentaufnahme in beiden derselbe ist, d. h. daß die Pigmentierung der Chromatophoren auf der Aufnahme gelösten Pigmentes beruht.

Wo geformtes Pigment phagocytiert wird (wie in der Haarpapille und in der Haut des Meerschweinchens), da behält dieses seine ursprüngliche (stäbchenförmige, körnchenförmige usw.) Gestalt bei.

IV. Das Pigment der menschlichen Chromatophoren stammt aus der Epidermis. Dies geht aus folgenden Tatsachen hervor:

1. Im Papillarkörper der menschlichen Haut finden sich nur dort Chromatophoren, wo in der Epidermis Pigment vorhanden ist oder vorhanden war.

2. Bei Pigmentierungsvorgängen ist die Pigmentierung der Epidermis stets das Primäre, die Pigmentierung der Cutis folgt ihr in einem Zeitintervall von wechselnder Dauer nach; sie ist nicht obligatorisch und an gewisse Bedingungen geknüpft.

3. Bei Depigmentierungsvorgängen schwindet zuerst das Pigment in der Epidermis und erst später, oft viel später (Monate oder Jahre) das Pigment in der Cutis. Man stößt darum nicht selten bei Depigmentierungsvorgängen (Narben, Vitiligo usw.) auf Bilder, welche nur in der Cutis Pigment zeigen.

Der Zusammenhang zwischen beiden Pigmenten ist demnach ein unbestreitbares und ebenso unbestreitbar ist die Tatsache, daß die Chromatophorenpigmentierung die untergeordnete Erscheinung darstellt und selbständig nie auftritt.

Die Chromatophorenpigmentierung ist von dem Zustand der pigmentbildenden Epidermiszellen abhängig. Entzündungszustände (Lichen ruber, Psoriasis usw.), schädigende Momente anderer Art (Strahlenwirkung) haben eine oft enorme Vermehrung der Chromatophoren zur Folge.

Eine der wichtigsten Ursachen, vielleicht die einzige Ursache des Pigmentaustritts aus den Epidermiszellen

ist demnach die Schädigung oder eine degenerative Alteration dieser Zellen. Durch diese Schädigung wird eine Insuffizienz für Pigmentretention erzeugt. Ob das Pigment in gelöster Form oder als Pigmentkorn die Zelle verläßt, ist noch unentschieden.

Ein gewisser Grad von Insuffizienz oder eine latente Neigung dazu scheint schon der normalen menschlichen Epidermiszelle eigentümlich zu sein, allerdings in einem individuell und örtlich sehr verschiedenen Grad. Es gibt aber auch Integumente, in welchen trotz stärkerer Pigmentierung der Epidermis die Chromatophoren fast oder ganz fehlen.

In allen Fällen von Chromatophorenpigmentierung in scheinbar normaler Haut (Achselfalten, Nacken, Präputium usw.) ist in erster Linie an schädigende Momente (Druck. Reibung, Zerrung, Licht, Wärme usw.) zu denken.

Hieraus ergeben sich folgende zum Teil als Arbeitshypothesen geltende Sätze:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut sind die Folge einer Pigmentinsuffizienz der Epidermiszellen.

Die Pigmentinsuffizienz ist die Äußerung einer Zellschädigung oder einer Degeneration.

Die Chromatophoren sind demnach kein integrierender Bestandteil im normalen Pigmentstoffwechsel.

Die Epidermiszelle ist imstande, ihr Pigment selbständig abzubauen.

Die Pigmentabgabe an die Cutis ist ein pathologischer Vorgang und stellt keinen normalen in teleologischem Sinne etwa regulatorisch wirkenden Mechanismus dar.

Das von den Chromatophoren aufgenommene Pigment kann Monate und selbst Jahre lang in der Zelle verbleiben. Es unterliegt dabei einem mehr oder weniger intensiven Abbau, der beim Menschen sehr langsam, beim Tier (Meerschweinchen) rascher verläuft.

Der Umstand, daß im Papillarkörper neben pigmentführenden auch pigmentfreie Bindegewebszellen liegen, ist kein Beweis dafür, daß zwischen beiden ein prinzipieller Unterschied besteht. Die experimentellen Erfahrungen sprechen dafür, daß in der Pigmentaffinität gewisse Schwankungen bestehen und daß immer einzelne Zellen eine besondere phagocytäre Kraft zu besitzen scheinen. Dies erklärt sich vielleicht einfach dadurch, daß die betreffenden Zellen in der Nachbarschaft von Gewebsspalten liegen, welche von den Gewebssäften bei ihrer Strömung bevorzugt werden.

V. In der behaarten Haut von Säugetieren (Meerschweinchen) Kaninchen) fehlen die Chromatophoren ganz oder fast ganz. Man findet sie mit Regelmäßigkeit nur an den haarlosen (Augenlider) oder haararmen Stellen (Scrotum, Lippe, Ohren). Das Pigment der Chromato-

phoren gleicht bei diesen Tieren morphologisch vollkommen dem Epidermispigment. Es handelt sich darum wahrscheinlich um die Aufnahme geformter Pigmentkörner und nicht um gelöstes Pigment wie beim Menschen. Spritzt man den Tieren gelöstes Pigment in die Haut ein, dann erscheint das phagocytierte Pigment schollig wie beim Menschen.

Der Grund für die Abwesenheit von Chromatophoren in der tierischen Haut ist in erster Linie in dem Schutz des Haarkleides gegen Licht und Traumen zu erblicken. Vielleicht spielt auch die Struktur der epithelialen Pigmentkörner, die größer und distinkter sind wie beim Menschen, eine Rolle.

Durch Rasur der Haare und lange fortgesetzte Belichtungen mit der Quarzlampe gelingt es, mit Regelmäßigkeit an jeder Stelle Chromatophoren zu erzeugen, auch dort, wo vorher keine einzige Pigmentzelle in der Cutis gelegen hatte.

Am stärksten ist die Chromatophorenbildung nach Röntgenbestrahlung. Ihre Vermehrung ist oft eine enorme. Die Bedeutung der Zellschädigung und des Zellunterganges für die Chromatophorenbildung tritt am deutlichsten zutage beim Untergang der Haarfollikel. Hier ist der Übergang des epithelialen Pigmentes aus den zerfallenden Bulbuszellen in das umgebende Bindegewebe evident.

Die durch die Strahlenwirkung bedingte Zellalteration in der Epidermis geht so weit, daß es im Gegensatz zur Norm auch zum Austritt vermutlich gelösten Melanins wie beim Menschen kommt, denn neben geformten epithelialen Pigmentkörnern treten in den Chromatophoren auch schollige, globöse Elemente auf.

VI. Die menschliche und auch die tierische Haarpapille ist in der Norm frei oder fast frei von Pigment. Für ihre Pigmentierung kommen in erster Linie zwei Ursachen in Betracht:

1. Der Vorgang des Haarwechsels.

2. Die senile Degeneration der Matrixzellen beim Ergrauen der Haare.

Beim Haarwechsel werden durch die Ablösung des Kolbenhaares von der Papille eine Anzahl von Matrixzellen zerstört und das aus ihnen freiwerdende Pigment wird von Bindegewebszellen der Papille aufgenommen. Im Zeitpunkt lebhaften Haarwechsels beim Menschen kurz nach der Geburt findet man darum am regelmäßigsten und häufigsten pigmentierte Haarpapillen. Das Pigment in den Haarpapillen gleicht morphologisch vollkommen dem epithelialen (Stäbchenform); es handelt sich demnach, wie in der tierischen Haut, um die Aufnahme geformter Pigmentkörner.

Beim Ergrauen der Haare tritt als ein Zeichen der Altersdegeneration häufig, aber nicht regelmäßig eine Pigmentinsuffizienz der Matrixzellen ein, welche der Insuffizienz geschädigter Epidermiszellen vollständig analog ist. Die Folge davon ist ein stärkerer Abfluß von wahrscheinlich gelöstem Pigment in die Haarpapillen und in das Bindegewebe ihrer Umgebung. Dort wird es zumeist in der charakteristischen schollig-globösen Form angetroffen, wie in den Chromatophoren des menschlichen Papillarkörpers.

VII. Neben den im Papillarkörper und in den Haarpapillen gelegenen Chromatophoren gibt es noch eine zweite Art von cutanen Pigmentzellen, welche nicht nur morphologisch sich von den anderen durch ihre viel größere und charakteristischere bandförmige Gestalt und durch ihren tiefen Sitz unterscheiden, sondern auch in ihrer Beziehung zum epithelialen Pigment eine vollkommene Unabhängigkeit verraten. Es sind das die von Adachi in der Affenhaut beschriebenen und in ihrer Eigenheit richtig erkannten Pigmentzellen. Ihr Analogon in der menschlichen Haut sind die Pigmentzellen der Mongolenflecke (Adachi). Nach den Untersuchungen Bahrawys, eines Schülers von Bloch, ergeben die Pigmentzellen der Mongolenflecke eine positive Dopareaktion. Sie enthalten somit die Dopaoxydase und sind darum als eine selbständige pigmentbildende Zellgruppe anzusehen, welche den Pigmentzellen der Epidermis gleichgestellt werden muß und mit den banalen Chromatophoren der Cutis nichts gemein hat.

Ähnliche Pigmentzellen finden sich in der Schnauze der grauen Hausmaus, deren Epidermis vollkommen pigmentlos ist. Auch hier gelingt es mit der Dopareaktion den Nachweis der Dopaoxydase zu erbringen.

Die Tatsache, daß in der Cutis zweierlei Arten von Pigmentzellen (autochthone und receptorische) angetroffen werden, macht aprioristische Verallgemeinerungen der erhobenen Befunde auf die Pigmentverhältnisse bei anderen Tieren (z. B. Amphibien) illusorisch und verlangt eine sorgfältige Aufklärung der Pigmentvorgänge von Fall zu Fall.

VIII. Das Pigmentkorn der Chromatophoren besteht in Analogie mit den übrigen, auch den epithelialen Pigmentgranula aus einer Grundsubstanz, an welche das Melanin fest gebunden oder adsorbiert ist. Durch alkalische Lösungsmittel, in welchen sich Melanin selbst leicht löst, gelingt es nicht, das Pigmentkorn zu lösen.

Die Grundsubstanz unterscheidet sich in ihren Eigenschaften nicht wesentlich vom übrigen Protoplasma der Zelle und ist darum färberisch mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbar. Es handelt sich vermutlich um einen eiweißartigen, halbfesten oder zähflüssigen



Protoplasmabestandteil, welcher das Pigment in elektiver Weise aufnimmt und festhält.

Die gute Färbbarkeit des Pigmentkornes, auch des unvollständig gebleichten, für manche Farbstoffe (Safranin: rot, Pyronin: rot bis rotbraun, Methylenblau: grün usw.) beruht auf der Färbbarkeit des Melanins und nicht des Pigmentträgers.

Eine Beziehung zwischen Pigmentkorn und Zellkern besteht bei den Chromatophoren nicht, ebensowenig wie eine Beziehung zu Mastzellengranulationen.

IX. Ein Indicator für das Alter der Chromatophorenpigmentierung ist die Reaktion mit Silbernitrat. Bei frischen Pigmentablagerungen fällt dieselbe negativ aus, erst mit der Zeit (im Verlauf von Tagen und Wochen) wird sie positiv.

Die Silberreaktion des Pigmentkorns ist eine Bindungsreaktion und beruht auf der Entstehung von schwarzem Silbermelanin. Sie stellt demnach keinen Reduktionsvorgang dar. Eine Reduktion tritt erst in der Folge ein. Sie ist jedoch durchaus unspezifisch und entspricht einem allgemeinen Verhalten organischer Silberverbindungen bei Einwirkung bestimmter Faktoren (Licht, Luft usw.).

X. Die vollkommene Übereinstimmung, welche zwischen Dopamelanin und dem natürlichen Melanin der Chromatophoren in morphologischer, tinktorieller und chemischer Beziehung besteht, rechtfertigt nicht nur die experimentelle Anwendung von Dopamelanin, sondern ist auch ein weiterer Beweis dafür, daß Dopa und Dopamelanin den natürlichen Pigmentsubstanzen sehr nahestehen müssen.

Literatur.

(Ausführliche Literaturangaben bei Adachi, Meirowsky, v. Szily, Bloch u. a.).

Adachi, B., Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **6**. 1903. — Bergonié, Nouveau traité de pathologie générale 1912. — Bizzozzero, Giornale della R. Accademia Med. Torino **59**. — Bloch, Br., Arch. f. Dermat. u. Syphil. **124**. 1917; **135**. 1921. — Bloch, Zeitschr. f. phys. Chem. **93**. 1917. — Bloch und Ryhiner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**. 1917. — Bloch und Löffler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**. 1917. — Brahn und Schmidtmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 1920. — Breul, Inaug.-Diss. Jena, Gust. Fischer 1896. — Cone, C., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — Ehrmann, S., Bibl. medica **2**. Heft 6. 1896. — Gortner, A. R., Journ. of Biol. Chem. **10**. 1911. — Grimm. Dermatol. Zeitschr. **2**. 1895. — Grund, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Suppl. **7**. 1905. — Halpern, Arch. f. Dermat. u. Syph. **23**. 1891. — Hellmich, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **45**. 1907. — Heudorfer, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **134**. 1921. — Jadassohn, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **24**. 1892. — Jakobi, Inaug.-Diss. Königsberg 1912. — Jarisch, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**. 1891 und **24**. 1892. — Karg, Arch. f. Anat u. Physiol., anat. Abt. 1888. — Kölliker.



Anat. Anz. 1887 und Zeitschr. f. wiss. Zool. **2**. 1850 und **45**. 1887. — Masson, Bullet. d. l. réunion dermatol. et syphil. du Straßbourg, 20. März 1921. Anhang zum Bull. d. l. soc. franc. d. derm. et syph. März 1921. — Matsunaga, T., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **22**. 1919. — Meirowsky, Monatsh. f. prakt. Dermat. **42**, 1906; **43**. 1906; **44**. 1907. — Meirowsky, Über den Ursprung des melanotischen Pigmentes der Haut und des Auges, Leipzig 1908, Verlag von Werner Klinkhardt. — Meyer, H., Dermat. Zeitschr. **32**. 1921. — Mertsching, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **116**. 1889. — Miescher, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**. 1919. — Miescher, Die Pigmentgenese im Auge nebst Bemerkungen über die Natur des Pigmentkorns. Arch. f. mikr. Anat. 1921 bis 1922. — Reinke, Arch. f. mikr. Anat. **43**. 1894. — Riehl, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis 11. Jahrg. 1884. — Salkowsky, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 1920. — Sato, Derm. Wochenschr. **73**. 1921. — Schmidt, M. B., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163**. 1901; und Bericht d. l. intern. pathol. Kongr. in Turin 1912. — Schmorl, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **4**. 1893. — Wieting u. Hamdi, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **42**. 1907.

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Kiel
[Direktor: Prof. Dr. *V. Klingmüller*].)

Untersuchungen über die Methodik und den klinischen Wert der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis.

Von
Dr. **O. Grütz,**
Assistent der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1922.)

Die Untersuchungsmethoden, die sich für die Syphilisdiagnostik als unentbehrlich und von dauerndem Wert erwiesen haben, wie etwa die Wassermannreaktion und die *Nonne-Apelt*sche Globulinreaktion, haben in wenigen Jahren einen Siegeslauf durch die ganze Welt angetreten und gehören heute zum unbestrittenen Allgemeingut klinischer Diagnostik. Die vor 9 Jahren bereits von *G. Lange* angegebene Goldsolreaktion dagegen, die der Liquoruntersuchung eine grundsätzlich neue Richtung von größter Tragweite wies, hat sich bisher bedauerlicherweise noch nicht den ihr nach ihrem hohen Range gebührenden Platz in der Reihe der Untersuchungsmethoden erobert; erst in der letzten Zeit scheint die Erkenntnis sich allmählich Bahn zu brechen, daß bei der Lues die diagnostischen Möglichkeiten hinsichtlich des Liquor cerebrospinalis mit den *Nonne*schen vier Reaktionen nicht erschöpft sind, daß vielmehr zu einer kompletten Liquordiagnostik die Goldsolreaktion, bzw. allgemeiner gesagt eine kolloidchemische Reaktion unbedingt hinzugehört. Von den drei Kolloidreaktionen, die diagnostische Verwendung finden, hat sich eine, die Berlinerblaureaktion von *Kirchberg*, für die feinere Diagnostik als nicht ausreichend erwiesen und kommt daher für die regelmäßige Anwendung kaum in Betracht. Dagegen haben die Mastix- und die Goldsolreaktion allem Anschein nach begründete Aussicht, auf einen der ersten Plätze in der Reihe der diagnostischen Methoden erhoben zu werden, wie sich aus unseren klinischen Untersuchungen erweisen wird, die sich aus später zu erörternden Gründen fast ausschließlich auf die Goldsolreaktion (G.-R., wie wir sie künftighin kurz bezeichnen wollen) erstrecken. Sie entstand im Jahre 1912 aus dem Bestreben *C. Langes*, das Prinzip



von *Zsigmondys* „Goldzahl“[1]) für die Unterscheidung luetischer und nichtluetischer Sera zu benutzen und etwaige Unterschiede hierbei aufzudecken. Im Serum ließen sich aber zunächst keine brauchbaren Resultate erzielen, obwohl der Autor die Möglichkeit hierzu nicht für ausgeschlossen hielt. Neuerdings hat *J. K. Mayr* wieder Versuche in der gleichen Richtung angestellt und gefunden, daß bei Verwendung eines „*geeigneten*“ Goldsols sehr wohl Unterschiede in der Beeinflussung des Goldsols durch luetische bzw. nichtluetische Seren sich sichtbar machen lassen, insofern als die Goldlösung bei Lues in viel stärkerer Verdünnung (bis zu 1 : 40 Millionen) noch ausgeflockt wird, während normale Sera das Maximum der Ausflockung schon bei stärkerer Konzentration erreichen und von $1 : 2^1/_2$ Millionen ab keine sichtbare Veränderung des Goldsols mehr hervorrufen. Nach den vergleichenden Untersuchungen von *Mayr* ist aber dieses Hervortreten der Ausflockungsunterschiede bei den Seren durchaus an eine „richtige“ Goldlösung gebunden, die eine ganz bestimmte „Ausflockungsbereitschaft“ besitzen muß. Davon wird nachher noch die Rede sein. Jedenfalls scheinen auch die *Mayr*schen Ergebnisse dafür zu sprechen, daß sich vielleicht doch für das Serum eine brauchbare Goldsolmethode wird finden lassen. — *Lange* dehnte darauf seine Versuche auf den Liquor aus und stellte zunächst fest, daß mit Wasser fortlaufend verdünnter Liquor auf Goldsol in den Anfangsverdünnungen nach Zusatz von 10proz. NaCl-Lösung Goldschutz ausübt, und daß derselbe parallel mit dem Verdünnungsgrade des Liquors kontinuierlich abnimmt, so daß also in den ersten Röhrchen das Goldsol unverändert bleibt, während es in den späteren Verdünnungen immer stärker ausgeflockt wird. Dieses Phänomen ließ aber auch keine deutliche klinische Unterscheidung zwischen luetischem und nichtluetischem Liquor zu. Auf der Suche nach einer für Lues spezifischem Eiweißreaktion im Liquor hat neuerdings *Kafka* diese *Lange*sche Methode der Bestimmung des Goldschutzes von mit Wasser verdünntem Liquor wieder aufgegriffen und gefunden, daß negativer Liquor einen deutlich geringeren Goldschutz ergibt als positiver. Der Autor neigt zu der Annahme, daß aus solchen Befunden bei geeigneter Technik sich vielleicht noch manches für die Liquordiagnostik wird herausholen lassen. — Gegen die Verdünnung des Liquors mit Wasser erhob sich *Lange* dann das Bedenken, daß gewisse wichtige Eiweißkörper — insbesondere wohl Globuline und Nucleoproteide — im Wasser ausgeflockt werden (worauf ja die be-

[1]) Dem Prinzip der „Goldzahl“ liegt bekanntlich die Tatsache zugrunde, daß Eiweißkörper in ganz bestimmten Mengenverhältnissen die Ausflockung von Goldsol durch Elektrolyte verhindern, also „Goldschutz“ ausüben. Man nennt diejenige Gewichtsmenge eines Eiweißkörpers seine nur für ihn charakteristische „Goldzahl“, die imstande ist, 5 ccm Goldsol vor der Ausflockung durch 0,5 ccm einer 10proz. NaCl-Lösung zu schützen.



kannte *Klausner*sche Reaktion beruht), da sie sich nur in verdünnten Neutralsalzlösungen gelöst erhalten. Er verwandte zur Verdünnung des Liquors also fortan Kochsalzlösung, und zwar 0,4 proz., weil dies die geringste Konzentration ist, in der einerseits sich Globuline gerade noch gelöst erhalten, während sie andererseits das Goldsol noch nicht zur Ausfällung bringt. Bei dieser Versuchsanordnung fand *Lange* die hochbedeutsame Tatsache, daß der mit 0,4 proz. NaCl-Lösung verdünnte Liquor von Syphilitikern Ausflockungen charakteristischer Art im zugesetzten Goldsol hervorrief, während Liquor gesunder Menschen das Goldsol völlig unverändert ließ. Das Resultat dieser Ausflockungen, die nicht dem Verdünnungsgrade parallel gehen und sich deshalb von den kontinuierlich mit der Stärke der Verdünnung zunehmenden Ausflockungen beim sog. ,,Goldschutz" grundlegend unterscheiden, die vielmehr bei einer ganz bestimmten Verdünnungszone ihr Maximum erreichen, wurde von *Lange* in Kurvenform auf einem Koordinatensystem aufgezeichnet und führte zur Aufstellung verschiedener Kurventypen, die in den von *Lange* seinerzeit festgelegten Normen auch heute größtenteils noch durchaus gültig sind. Die Ausflockungen kündigen sich in ihrer Stärke durch die Farbenveränderungen an, die das rote Goldsol erleidet und die nach der *Lange*schen Einteilung von rot über rotviolett, violett, blaurot, blau, hellblau bis zu weiß führen, womit die totale Ausflockung erreicht ist. Die Farbumschläge sind bei der Betrachtung der Reaktionsreihe gegen einen weißen Untergrund bei Tageslicht sehr sinnfällig. — *Eskuchen* hat auf Grund der durch verschiedene Autoren (*Eicke*, *Eskuchen*, *Kafka* u. a.) bestätigten und erweiterten Goldsolbefunde in seinem Buche ,,Die Lumbalpunktion" folgende Kurventypen als charakteristisch für die verschiedenen in Frage kommenden Krankheitsbilder hingestellt:

Lues II. mit ,,meningealer Reizung": $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ ++ (violett).

Tabes: $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ ++++ (blauweiß).

Lues cerebrospinalis: sofort $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ ++++ (blauweiß), nach $^1/_2$ Stunde $^1/_{10}$—$^1/_{160}$ ++++ (blauweiß).

Paralyse: $^1/_{10}$—$^1/_{640}$ +++++ (weiß).

Meningitis purulenta: $^1/_{640}$—$^1/_{1280}$ ++++ (blauweiß).

Meningitis tuberculosa: $^1/_{320}$—$^1/_{640}$ ++ (violett).

Blutbeimengung: $^1/_{640}$—$^1/_{1280}$ ++ (violett).

Da verschiedene Autoren die Farbbezeichnungen durchaus unnötigerweise willkürlich abgeändert haben, so bemerken wir hier gleich, daß es uns zweckmäßig erscheint, die *Lange*sche ursprüngliche Farbenskala beizubehalten, zumal sie die Farbumschläge durchaus richtig wiedergibt, und Abkürzungen bzw. Vereinfachungen der Skala durch Fortlassen einiger Farbennuancen oder die Wahl anderer Farbenbezeichnungen, wie sie von verschiedenen Autoren beliebt wird, nicht

nur nicht dazu dienen, die Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungsergebnisse zu erleichtern, sondern eine einheitliche Beurteilung der Resultate mehrerer Untersucher direkt erschweren. Sodann wäre es zweckmäßig, in der Literatur eine einheitliche Schreibweise zur Bezeichnung des Reaktionsausfalls einzuführen und die bisher übliche und unschöne Bezeichnung mit vielen Kreuzchen (z. B. weiß ++++++) durch folgendes Schema zu ersetzen. Wenn man die Farben:

rot	= 0
rotviolett	= I
violett	= II
blaurot	= III
blau	= IV
hellblau	= V
weiß	= VI

setzt und als Exponent dem Verdünnungsgrad (40, 80, 160 usw.) beifügt, so könnte ganz eindeutig z. B. aus G.-R. $= 40^{\mathrm{II}}$ oder G.-R. $= 40-80^{\mathrm{V}}$ herausgelesen werden, daß das Maximum der Ausflockung bei $^1/_{40}$ mit dem Farbumschlag violett bzw. bei $^1/_{40}-^1/_{80}$ mit dem Farbumschlag hellblau sich befunden hat. Für die sog. Paralysenkurve würde die Schreibformel lauten $10-320^{\mathrm{VI}}$ usw. Diese Schreibweise — eine ähnliche hat sich ja für die Bezeichnung der Wasserstoffionenkonzentration bereits allgemein eingeführt, z. B. $p_H = 7{,}4$ anstatt $10^{-7,4}$ — würde die lästige Beigabe von Kurven zu den Arbeiten oder jedesmalige wörtliche Farbenbenennung vielfach überflüssig machen. Eine ähnliche Bezeichnungsweise mit Zahlen, die auch *Weigeldt* empfiehlt, ist von *Kaplan* und *Lafora* angewendet worden, die durch Nebeneinanderreihen der Zahlen, die den Farbumschlägen entsprechen, die ganze Kurve niederschreiben. Ich halte meine Schreibweise bei gleicher Deutlichkeit für kürzer und zweckmäßiger und möchte sie deshalb für die allgemeine Einführung empfehlen.

Vorwiegend *Eskuchen*, *Eicke*, *Kafka* u. a. hatten schon frühzeitig auf die Wichtigkeit der G.-R. für die Liquordiagnostik in verschiedenen Arbeiten hingewiesen und *Eskuchen* insbesondere ihre allgemeine Einführung als „fünfte Reaktion" mit Recht dringend gefordert. Leider ist sein und anderer Autoren Ruf mehr oder minder ungehört verhallt, denn auf die zahlreichen Institute, die sich mit serologischer Luesdiagnostik befassen, kommen auch heute anscheinend nur wenige, die sich der G.-R. bedienen. Dies ist im Interesse der brennenden Fragen, die bezüglich der Art und des Ablaufs der Erkrankungen des Zentralnervensystems in den verschiedenen Stadien der Syphilis noch der Lösung harren, sehr zu bedauern. Wir haben nämlich in der G.-R., wie später noch dargetan werden wird, ein Untersuchungsmittel von einer Feinheit und Empfindlichkeit in der Hand, welche die aller anderen cytologischen, chemischen und serologischen Methoden weit übertrifft.



Aber in dieser Empfindlichkeit lag zugleich ein gewisser Nachteil. der manche Untersucher vorzeitig die Untersuchungen abbrechen und zu einem wenig günstigen Urteil über die Methode kommen ließ, die einen, weil sie der Schwierigkeiten bei der Bereitung des Goldsols nicht Herr wurden, die andern, weil sie nach unzureichender Erprobung auf zu schmaler Basis auch klinisch keine besonderen Vorteile von der Reaktion zu sehen glaubten. Die hauptsächlichste technische Schwierigkeit liegt bekanntlich in der Bereitung des Goldsols, das nach der Originalvorschrift von *Lange* folgendermaßen hergestellt wird. Auf 1000 ccm frisch doppelt destilliertes Wasser gibt man 10 ccm 1%ige Goldchloridlösung und 10 ccm 2%ige Pottaschelösung hinzu, kocht kurz auf und setzt nach Auslöschen der Flamme, 10 ccm 1%iges Formol (1 ccm der käuflichen konzentrierten Formaldehydlösung auf 100 H_2O) schnell, aber portionsweise unter starkem Umschütteln hinzu. Nach einiger Zeit färbt sich die Flüssigkeit schwach rosa, wird allmählich dunkler, bis zu schließlich satt purpurroter Färbung, die nicht bläulich sein, sondern eher einen Stich ins Gelbliche haben soll. Gutes Goldsol muß auch im auffallenden Licht vollkommen klar sein, vielfach zeigen die Lösungen jedoch einen rauchigen Schimmer, der die Verwendbarkeit der Lösung nicht ausschließt. Auf keinen Fall dürfen jedoch Lösungen mit bläulichem Ton benutzt werden, da sie keine exakten Resultate ergeben.

In die Technik der Goldsolbereitung fand bald noch eine andere von *Eicke* 1913 angegebene Methode Eingang, die wie folgt lautet: 1 Liter ganz frisch destilliertes Wasser wird mit 10 ccm einer 1 proz. Goldchloridlösung und 5 ccm einer 5 proz. Traubenzuckerlösung zum Sieden erhitzt. Gleich nach dem Aufkochen wird tropfenweise eine 5 proz. Pottaschelösung hinzugesetzt solange bis die kochende Flüssigkeit eine tiefdunkle Farbe angenommen hat. Es sind dazu etwa 3,6 bis 4,0 ccm Pottaschelösung erforderlich. Das Wasser muß absolut frisch destilliert, ebenso müssen die Traubenzucker- und Pottaschelösung unmittelbar vor dem Gebrauch frisch hergestellt sein.

Leider haben fast die Mehrzahl der späteren Autoren weder die *Lange*sche noch die *Eicke*sche Vorschrift brauchen können, sondern wieder eigene Modifikationen erfunden, so daß jetzt — natürlich nicht gerade zum Vorteil für die Bewertung und allgemeine Einführung der Goldsolreaktion — die Zahl der verschiedenen Methoden fast so groß ist wie die der Autoren, die sich mit der G.-R. befaßt haben; und wenn die neuen Methoden, die natürlich alle als „Verbesserungen" gedacht sind, weiter so wie bisher zunehmen, dann muß man wohl darauf gefaßt sein, daß wir uns von dem Ziele, zu einem einheitlichen Werturteil über die Goldsolreaktion zu gelangen, immer weiter entfernen. anstatt uns ihm zu nähern. Aber es scheint mir, daß sich bei der G.-R.



eine ähnliche Entwicklung vollziehen wird, wie wir sie in der Geschichte der Wassermannreaktion erlebt haben, nämlich auf dem Umwege über viele Modifikationen die schließliche Rückkehr zur Originalmethode als der besten. Nach Durchprüfung sämtlicher bisher vorgeschlagenen Methoden, von denen ich nur die von *Oetiker*, *Neufeld*, *Mayer*, *Schaffer* und *Weigeldt* nenne, kann ich nicht im geringsten erkennen, daß sie irgendeine Verbesserung bedeuten. Mir ist die Goldsolbereitung nach *Lange* nur selten mißlungen, ganz ungemein viel seltener besonders als alle mit Traubenzucker als Reduktionsmittel arbeitenden Modifikationen. Wenn seitens mancher Autoren (z. B. *Weigeldt*) über mangelnde Empfindlichkeit des *Lange*schen Goldsols geklagt wird, so trifft dies wohl ausnahmsweise manchmal, aber durchaus nicht allgemein zu, und zudem erscheint mir mancher Zweifel daran erlaubt, ob es zweckmäßig ist, bei einer schon ohnehin sehr empfindlichen Reaktion durch ein besonders leicht ausflockbares Goldsol — denn darauf läuft es bei dem mit Traubenzucker reduzierten Goldsol nach *Schaffer* und *Weigeldt*, dem die Autoren eine ganz besondere Empfindlichkeit nachrühmen, hinaus — den Grad der Empfindlichkeit sozusagen auf die Spitze zu treiben. Ich sehe darin eine Gefahr in dem Sinne, daß skeptische Untersucher infolge einer derartig hochgradigen Empfindlichkeit, welche zugegebenermaßen (*Weigeldt*) auch bei normalen Liquores noch deutlich positive Ausschläge ergibt, leicht den Wert und die Brauchbarkeit der G.-R. in Zweifel ziehen können. Deshalb gebe ich nach sehr langen vergleichenden Untersuchungen, in denen ich oft 6—8 verschiedene Goldsole nach *Lange* nebeneinander und mit dem Goldsol *Schaffer* geprüft habe, dem nur ganz selten einmal wirklich unterempfindlichen Goldsol nach *Lange* entschieden den Vorzug. Denn ebenso selten wie das Formolgoldsol nach *Lange* wenig empfindlich ist, ebenso häufig haben wir das Goldsol nach *Schaffer* und *Weigeldt* überempfindlich gefunden. Und das letztere halten wir für den größeren Fehler, weil es zu mehr falschen Resultaten führt. Daß wir auch mit dem *Lange*schen Formolgoldsol noch eine sehr beträchtliche Empfindlichkeit gegenüber den anderen Liquorreaktionen erzielt haben, wird sich aus unserer Statistik im klinischen Teil noch erweisen.

Für jeden Untersucher, der sich erfolgreich mit der G.-R. befassen will, ist es nötig, sich von vornherein klar darüber zu sein, daß die Kolloidreaktionen im Verhältnis zu den anderen Liquorreaktionen sehr viel höhere Ansprüche an die Präzision der Arbeitsbedingungen stellen, da die Labilität der verwandten kolloiden Systeme bzw. ihre besonderen physikalisch-chemischen Zustände von der Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen in höchstem Grade abhängig sind; ferner ist zu bedenken, daß auf kolloidchemischem Arbeitsgebiete



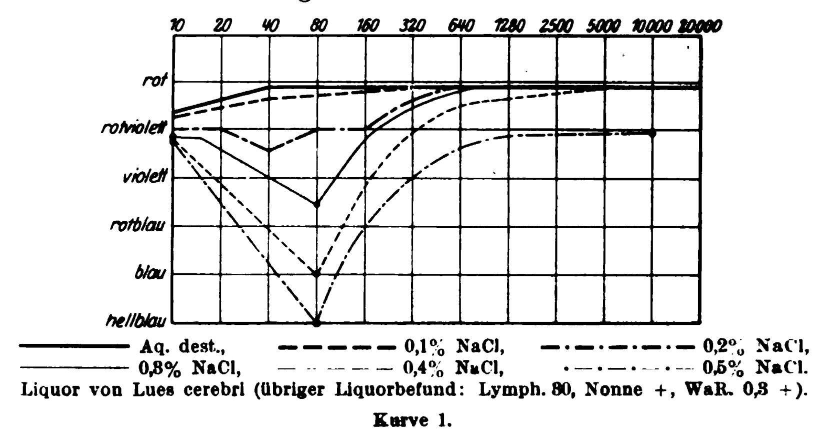
große theoretische und methodische Schwierigkeiten sich gerade dem Mediziner darbieten, der sich ziemlich ungerüstet diesem Gebiete gegenübersieht, da ja das notwendige physikalisch-chemische Fundament in seiner Ausbildung fehlt und nicht leicht innerhalb des Rahmens der medizinischen Disziplin zu erwerben ist. Dies ist wohl auch der tiefere Grund, weswegen die Lösung der theoretischen Probleme der diagnostischen Kolloidreaktionen trotz zahlreicher vorliegender Arbeiten keine Fortschritte gemacht hat, sondern sich vorläufig anstatt auf dem Boden des Experimentes zumeist auf der Basis von Spekulationen bewegt. Aber es kann nicht zweifelhaft sein, daß uns hier nicht spekulative Erklärungen, sondern nur das physiko-chemische Experiment vorwärts führen wird, für das allerdings in den klinischen Laboratorien zur Zeit dei Arbeitsbedingungen leider noch wenig günstig liegen. So muß denn vorläufig, da die inzwischen offenbar gewordene Wichtigkeit der Kolloidreaktionen für die Liquordiagnostik ihre weitere Vernachlässigung nicht zuläßt, so gut wie möglich mit den beschränkten Mitteln des klinischen Laboratoriums versucht werden, sie empirisch für klinische Zwecke weiter auszubauen und vor allem, um sie in größerem Umfange als bisher anwendbar und ihre Ergebnisse möglichst gut vergleichbar zu machen, ihre bisher so schwankende methodologische Grundlage zu stabilisieren. Die Schaffung einer einheitlichen zuverlässigen Methode der Goldsolbereitung ist nachgerade das dringendste Erfordernis geworden, denn wenn noch weiterhin jeder neue Untersucher eine neue Methode erfinden muß, weil die anderen ,,nicht gehen", muß die Unsicherheit in der Beurteilung der G.-R. immer größer und die Vergleichbarkeit der Resultate immer schwieriger werden.

Um tiefer in das Wesen der diagnostisch wichtigen Kolloidreaktionen einzudringen, wird wohl auch die Mitarbeit der Physiko-Chemiker von Fach nicht zu entbehren sein, und es wäre sehr zu begrüßen, wenn dieselben, wie z. B. neuerdings *Reitstötter* (in seiner Arbeit aus dem Institut für Elektroosmose in Berlin: ,,Über die Goldzahl von normalem und pathologisch verändertem Blutserum", Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. **30**, Heft 5/6) diesbezügliche medizinische Fragen in den Bereich ihrer Forschungstätigkeit einbeziehen würden. Wie sehr hier eine Zusammenarbeit nottut, ergibt sich aus gewissen Unklarheiten bzw. Gegensätzlichkeiten in den elementarsten Dingen, die etwa der Goldsolreaktion in ihrer jetzigen Form zugrunde liegen. Bekanntlich arbeiten *Lange*, *Eskuchen*. *Eicke* und fast alle anderen Autoren bei der G.-R. mit einer Verdünnung des Liquors in 0,4 proz. NaCl-Lösung, weil in dieser einerseits die Globuline gerade noch in Lösung gehalten werden, andererseits das Goldsol durch diese NaCl-Lösung noch nicht ausgeflockt wird. *Reitstötter* erklärt das für vollkommen unzulässig, ,,da, wenn 5 ccm Goldsol in 1 ccm 68,965

millimolare (annähernd 0,4%) NaCl-Lösung gebracht werden, bereits, wie *Zsigmondy* sowie *Westgreen* und *Reitstötter* nachgewiesen haben, rasche Koagulation des Goldsols eintritt, die sogar schon bei einer Konzentration von 20 Millimol.-Liter (— annähernd 0,11%) in 7 Sekunden als Farbumschlag von rot in violett stattfindet". Diese Angaben stehen in merkwürdigem Gegensatz zu der Tatsache, daß bei der *Lange*schen Methode das Goldsol, wenn es „richtig" hergestellt ist, durch 0,4proz. NaCl-Lösung durchaus nicht ausgeflockt wird. Die Lösung dieses Widerspruchs ist offenbar darin zu suchen, daß die Autoren ganz verschieden elektrolyt-empfindliche Goldsolen verwenden. Es wäre also nötig, sich erst auf ein ganz bestimmtes Goldsol zu einigen. Aber hier fängt bereits die Schwierigkeit an, denn es gab vorläufig gar keine Möglichkeit, ein Goldsol zu normieren oder ein Goldsol stets gleicher Qualität herzustellen. Fast jedes Goldsol ist, wie wir uns an zahlreichen vergleichenden Untersuchungen überzeugt haben, etwas vom andern verschieden, so daß *Kafka*, *Kyrle*, *Brandt* und *Mraz*, *Weigeldt* mit einem gewissen Recht von einer „Individualität" der Goldsolen reden. Der Charakter jedes Goldsols wie jeder kolloidalen Lösung überhaupt wird in erster Linie bestimmt durch die Größe und Anzahl ihrer kolloidalen Teilchen, und man könnte streng genommen nur zwei Goldsolen miteinander vergleichen, die dieselbe Teilchengröße und Konzentration haben. Daß hier grobe Beurteilungen der Farbe der Lösungen völlig im Stich lassen, konnte längst in der Praxis aus der Tatsache erschlossen werden, daß ganz gleich aussehende Goldlösungen verschiedene Empfindlichkeit besitzen können. Dies hat letzthin *J. K. Mayr* berechtigterweise mit besonderer Betonung hervorgehoben. Ein weiteres Moment, in dem sich die Unklarheit der Auffassungen spiegelt, liegt in dem Vorschlag *Kafkas*, die zur G.-R. nötige Konzentration der Kochsalzlösung auf dem Wege der Titration zu bestimmen, was ja zunächst ganz einleuchtend erscheint. Dann könnte es also vorkommen, daß man gelegentlich Lösungen unter 0,4% und gelegentlich über 0,4% NaCl-Gehalt zur G.-R. nehmen müßte. Dabei erhebt sich aber offenbar die Schwierigkeit, daß bei Lösungen *unter* 0,4% die Globuline und Nucleoproteide anscheinend nicht mehr vollkommen in Lösung bleiben, was doch nach unseren Versuchen von höchster Wichtigkeit für den Ausfall der Reaktion ist, wie wir im Gegensatz zu *Kafka* feststellten, und daß bei Lösungen *über* 0,4%, wie wir uns an Hand entsprechender Versuche wiederholt überzeugt haben, meistens schon Spontanausflockung des Goldsols stattfindet. Daß das Unterschreiten der NaCl-Lösung unter 0,4% von größtem Einfluß auf den Ausfall der Kurve ist, lehrt folgender Versuch. Wenn man mit einem vorher positiv befundenen Liquor, der bei Verdünnung mit 0,4proz. NaCl-Lösung eine Ausflockung etwa von 80^{IV} ergeben



hatte, je vier verschiedene Verdünnungsreihen mit 0,3, 0,2, 0,1% NaCl und Aqu. dest. herstellt und mit demselben Goldsol versetzt, so erfährt die Ausflockung mit abnehmendem NaCl-Gehalt eine fortschreitende Abschwächung, wie das die beigefügte Kurve 1 zeigt. Eine ähnliche, wenn auch weniger vollkommene Abschwächung zeigt sich bei gleicher Versuchsanordnung auch regelmäßig mit Liquor, der eine „Paralysekurve" ergeben hatte. Es scheint, daß diese Abschwächung ein Ausdruck dafür ist, daß der Zustand der die Ausflockung bewirkenden Eiweißkörper des Liquors mit abnehmender NaCl-Konzentration eine immer größere Abänderung erleidet. Wahrscheinlich unterliegen die hydrophilen kolloidalen Eiweißsysteme des Liquors in sich schon weitgehenden Zustandsänderungen, sobald die Salzkonzentration sich ändert.



Liquor von Lues cerebri (übriger Liquorbefund: Lymph. 80, Nonne +, WaR. 0,3 +).

Kurve 1.

Es erscheint uns deshalb nicht als der richtige Weg, wenn man, wie *Weigeldt* es tut, mit überempfindlichem Goldsol dadurch noch brauchbare Resultate zu erhalten sucht, daß man geringere NaCl-Verdünnungen zur Anstellung der G.-R. verwendet. Dies führt zwar, wie *Weigeldt* angibt, zu denselben Verfärbungskurven wie bei Verwendung von 0,4% NaCl mit normal empfindlichem Goldsol, und die von uns beobachtete regelmäßige Abschwächung der Ausflockung mit abnehmender Salzkonzentration macht das auch verständlich. Aber die so erhaltenen Resultate sind nur scheinbar richtig und ebenso anfechtbar, als wenn man versuchen wollte, die zu starke Empfindlichkeit eines Antigens für die *Wassermann*sche Reaktion dadurch auszugleichen, daß man die Menge oder den Charakter der „Reagine" im Patientenserum abändert. Es muß im Gegenteil, wenn die Resultate der G.-R. untereinander vergleichbar bleiben sollen, unbedingt gefordert werden, daß die Verdünnung des Liquors mit 0,4 proz. NaCl-Lösung als der optimalen bestehen bleibt, und daß nicht ungeeignetem Goldsol zuliebe, das doch lediglich als Indicator für den pathologischen Zustand der Liquorkolloide dient, durch veränderte Salzkonzentration willkürliche Eingriffe gerade an

diesen Kolloiden des Liquors vorgenommen werden. Aus diesem Grunde halten wir den *Kafka*schen Vorschlag, der G.-R. eine jedesmalige Titration vorauszuschicken, nicht für gangbar, sondern es werden andere Mittel gesucht werden müssen, um das durch die verschiedene Empfindlichkeit der Goldsolen bedingte Moment der Unsicherheit aus der G.-R. auszuschalten. Unseres Erachtens muß erst durch exakte physikochemische Untersuchungen, insbesondere Messungen der Wasserstoffionenkonzentration, festgestellt werden, an welche ganz bestimmten Bedingungen die Bereitung gleichmäßiger Goldsolen in dieser Hinsicht gebunden ist. *Weigeldt* befindet sich demnach auf richtigem Wege, wenn er einen Schritt nach dieser Richtung tut und sich eines Indicators (Azolitmin) bei der Goldchlorid-Pottaschemischung für die Herstellung des Goldsols bedient. Unabhängig von den Untersuchungen *Weigeldts* bewegten sich unsere Versuche in der gleichen Richtung, nur daß wir zunächst die verschiedenen Einzelreagentien mit Indicatoren prüften (anfangs mit Phenolphthalein, dann nur noch mit dem besser geeigneten Neutralrot und Lackmus). Ich behalte mir vor, über die Ergebnisse der Prüfungen mit Indicatoren und mit elektrometrischen H-Ionenbestimmungen später an anderer Stelle zu berichten, da aus äußeren Gründen die systematische Durchführung der Messungen mir noch nicht möglich war. — Aber schon bei relativ grober Prüfung der Reagentien fanden wir oft genug unerwartete Qualitätsverschiedenheiten. So reagierte z. B. das doppeltdestillierte Wasser häufig mit Neutralrot ganz verschieden, bald neutral, bald schwächer und bald stärker alkalisch, und wir waren danach zuerst geneigt anzunehmen, daß der verschiedene Ausfall der Goldsolbereitung auf diesen Umstand zu beziehen sei. Fügt man zu der abgemessenen Menge des Wassers dann das Goldchlorid hinzu, so reagiert die Lösung schwach sauer, die im Überschuß zugegebene Pottaschelösung neutralisiert die Lösung über den Neutralpunkt hinaus, daß sie deutlich alkalisch reagiert, und zwar hat sich uns für die Reduktion des Goldchlorids nach *Lange* mittels Formol ein Alkalescenzgrad als günstig erwiesen, der bei Neutralrot einen deutlichen Farbumschlag nach hellorange, bei roter Lackmuslösung eine schwache Blaufärbung bewirkt. Ein gewisser Überschuß von Alkali schadet nichts, und zwar anscheinend deshalb, weil bei der Zugabe des Reduktionsmittels nochmals Säure in das Goldchlorid-Pottaschegemisch hineingelangt, sowohl bei der Reduktion mit Formaldehyd, als auch bei der mit Traubenzucker. Meistens reagiert nämlich das Formaldehyd sauer, was wir bei Verwendung des Formaldehyd. solut. puriss. (*Schering*) stets konstatierten, vermutlich weil sich wohl geringe Mengen zu HCOOH (Ameisensäure) oxydieren. Jedoch trafen wir bei Verwendung des gewöhnlichen käuflichen Formalins (sog. Handelsware) öfter auf



alkalisch reagierende Formalinlösungen, die offenbar durch irgendwelche Alkalien stark verunreinigt waren. Eine derartige Verschiedenheit der Reduktionsmittel kann von großem Einfluß auf den Reduktionsvorgang sein, wie wir es wiederholt erlebten, und erst die Aufdeckung dieser Unterschiede löste uns das Rätsel mancher auf andere Weise nicht erklärlicher Fehlschläge bei der Bereitung des *Lange*schen Goldsols. — Auch bei der Reduktion mit Traubenzucker, der ja in der Wärme bekanntlich überhaupt sehr leicht Veränderungen erleidet, spielen vermutlich Säuren (Gluconsäuren) und möglicherweise noch andere sich bildende Nebenprodukte oder Verunreinigungen des Präparates eine Rolle, von denen wir noch nicht wissen, in welcher Weise sie den Reduktions- bzw. Kolloidbildungsprozeß beeinflussen. Die durch Traubenzucker herbeigeführte Reduktion scheint jedenfalls anders zu verlaufen als beim Formol, worauf die Tatsache hinweist, daß bei der Traubenzuckermethode trotz Verwendung gleicher Mengen Goldchlorid und Pottasche immer eine viel dunkler rote Goldlösung resultiert, deren kolloide Teilchen offenbar gröber dispers sind als bei der Formolmethode.

Die Menge des zugesetzten Reduktionsmittels spielt für das Gelingen der Goldsolbereitung keine wesentliche Rolle, wovon wir uns in zahlreichen Versuchen mit wechselndem Formolzusatz leicht überzeugen konnten; denn das Goldsol fiel damit immer annähernd gleich aus, allerdings muß ein gewisses, empirisch leicht zu ermittelndes, Minimum an Reduktionsmittel verwandt werden, um eine vollkommene Reduktion zu erreichen. Über dieses Minimum sind wir nur wenig hinausgegangen, um die Menge der sich bildenden Formiate nicht unnötig zu vermehren.

Nach ausgedehnten Versuchen, die sich auf weit über 150 verschiedene Goldsole erstrecken, haben wir die Bereitung des Goldsols mit Formol von dem Moment an als zuverlässig befunden, wo wir nach vorausgegangener Prüfung der Alkalescenz des Goldchlorid-Pottaschegemisches mit Neutralrot bzw. Lackmus, nur solche Formalinlösungen zusetzten, die wir aus selbstbereitetem Formaldehydgas uns von Zeit zu Zeit frisch herstellten, was auf den Rat von Herrn Prof. *Diels*, Direktor des chemischen Universitätsinstitutes, geschah, dem auch an dieser Stelle dafür der verbindlichste Dank ausgesprochen sei. Eine gewöhnliche Formalintablette (*Schjering*), wie sie zum Verdampfen in den Formalin-Desinfektionslampen verwendet wird, wird zerkleinert und in der Kuppe eines ganz kurzen Reagensglases über kleiner Flamme ganz vorsichtig erhitzt. Das sich entwickelnde reine Formaldehydgas wird aus dem mit durchbohrtem Kork verschlossenen Reagensglas durch ein gebogenes Glasröhrchen in ein in gleicher Weise verschlossenes, mit 50 ccm frisch destilliertem Wasser gefülltes *Erlmayer*-Kölbchen mit der nötigen Vorsicht eingeleitet. Dann erhält



man eine reine Formalinlösung, die, ihrer Reduktionswirkung nach zu urteilen, in der Konzentration ungefähr der von *Lange* vorgeschriebenen 1 proz. Formalinlösung entspricht. Auf eine genaue quantitative Bestimmung haben wir verzichtet, da es erfahrungsgemäß auf genau abgemessene Quanten des Reduktionsmittels nicht ankommt, sondern vielmehr auf ihre chemische Reinheit. Von dieser selbstbereiteten Formollösung verwandten wir mit vorzüglichem Erfolge etwa die gleichen Mengen, wie sie die *Lange*sche Vorschrift fordert, also 1 ccm auf je 100 ccm Goldmischung.

Durch Prüfung der verwandten Reagentien in der erwähnten Form, mindestens aber des Goldchlorid-Pottaschegemisches, wie es auch *Weigeldt* tut, wäre also schon soviel gewonnen, daß für die Goldreduktion einigermaßen ähnliche Bedingungen geschaffen und Fehlschläge bei der Bereitung des Goldsols dadurch seltener und unwahrscheinlicher gemacht werden. Jedenfalls ist diese Art der Goldsolbereitung sicherer als bei schematischer Befolgung einer der vielen Vorschriften, insbesondere bezüglich der Menge des Pottaschezusatzes, die sich natürlich dem mehr oder weniger starken Säuregehalt der Goldchloridlösung anpassen muß. Ganz ausgeschlossen werden wohl Mißerfolge bei der Herstellung des Goldsols solange nicht sein, als wir die feineren physiko-chemischen Vorgänge nicht kennen und beherrschen lernen, die sich bei der Bereitung des Goldsols abspielen. Die chemischen Umsetzungen bei der Formolmethode, bei der die Voraussetzungen zur Erfassung des Reaktionsablaufs wegen der Einfachheit des Formaldehydmoleküls wesentlich günstiger liegen als bei der chemisch sicher viel komplizierteren Traubenzucker-Reduktionsmethode, gehen wahrscheinlich nach folgendem Schema vor sich, das wir aus den Untersuchungen von *Vanino* und *Hartl* „Über die Wechselwirkung zwischen Goldchlorid und Formaldehyd bei Gegenwart von Natronlauge" abzuleiten versucht haben.

$$\underset{\text{(Goldchlorid)}}{2\,AuCl_3} + \underset{\text{(Pottasche)}}{3\,K_2CO_3} = Au_2O_3 + 6\,KCl + 3\,CO_2$$

$$2\,Au_2O_3 + 3\,K_2CO_3 + \underset{\text{(Formaldehyd)}}{6\,HCOH} = 4\,Au + HCOOK + 3\,CO_2 + 3\,H_2O.$$

Es sind demnach in dem Goldsolgemisch neben dem freien Golde mindestens noch enthalten: KCl, K_2CO_3, $HCOOK$ und CO_2, und diese Substanzen wieder mehr oder weniger in Ionen dissoziiert. Wie die elektrochemischen Reaktionsvorgänge, die von größtem Einfluß auf die Bildung des kolloidalen Goldes sein müssen, sich abspielen und inwiefern noch Adsorptionsvorgänge dabei eine Rolle spielen, ist noch völlig unbekannt.

Das von *Weigeldt* besonders betonte Moment, das die Voraussetzung zum Gelingen eines guten Goldsols ist, bildet das „richtige"



Verhältnis von Goldchlorid und Pottasche zueinander, was wir aus unseren Erfahrungen durchaus bestätigen können. Ein Mißlingen der Goldsolbereitung führt *Weigeldt* darauf zurück, daß dieses Verhältnis unrichtig war im Sinne einer ungenügenden Neutralisierung der sauren Goldchloridlösung. Jedoch trifft es nach meinen Feststellungen nicht immer zu, daß mißfarbenes Goldsol nur dann entsteht, wenn durch eine zu hohe H-Ionen-Konzentration eine unvollständige Reduktion bewirkt wird, sondern es kann auch durch einen Überschuß an Alkali, also ein Minus an H-Ionen, genau derselbe Effekt eintreten, was sich durch geeignete Versuche erweisen läßt, auf die wir nachher noch eingehen werden. — Eine besondere Empfindlichkeit gegen Überalkalisierung stellten wir bei der Traubenzucker-Reduktionsmethode fest, die zwar auch im alkalischen Gebiete vor sich geht, das aber vom Neutralpunkt nur im geringen Grade sich entfernen darf. Hier liegt offenbar der Grund für das so häufige Mißlingen der Goldsolbereitung mit der Traubenzuckermethode; es ist nämlich, zumal wenn man *ohne* Indicatoren arbeitet, viel schwerer und viel mehr sozusagen dem Zufall unterworfen, gerade in dem engen Bereich der hier erforderlichen Alkalescenz zu verbleiben. Wesentlich angenehmer gestaltet sich deshalb nach unseren Erfahrungen die Bereitung des Goldsols nach *Lange*, weil hierbei eine viel geringere Empfindlichkeit gegen die Alkalisierung zutage tritt und Mißerfolge seltener sind. Wir setzten z. B., um nachzuprüfen, wie der Alkalescenzgrad auf die Goldsolbereitung nach *Lange* einwirkt, folgende verschiedene Goldmischungen mit steigenden Mengen Pottasche an:

1. *Goldsol Nr. 32*: auf 300 ccm Aqu. bidest. + 3 ccm Goldchlorid (1%) Zusatz von 4 ccm Pottasche 1%.

Reaktionsprüfung: mit Neutralrot Farbumschlag in schwach Orange, mit roter Lackmuslösung kein Farbumschlag.

Dann erhitzen und Reduktion mit 3 ccm Formalinlösung von eigener Herstellung wie früher beschrieben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar dunkelrot, bei auffallendem Licht leicht rauchig = mäßiger Tyndalleffekt.

2. *Goldsol Nr. 33*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 5 ccm Pottasche 1%.

Reaktionsprüfung: mit Neutralrot Farbumschlag in Gelb, mit roter Lackmuslösung in leicht bläulich.

Dann Reduktion wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar purpurrot, bei auffallendem Licht spur rauchig = schwacher Tyndalleffekt.

3. *Goldsol Nr. 34*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 6 ccm Pottasche 1%.

Reaktionsprüfung: mit Neutralrot Farbumschlag in starkes Gelb, mit roter Lackmuslösung Farbumschlag in Blau.

Dann Reduktion wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar hell-purpurrot mit Stich ins Gelbliche, bei auffallendem Licht klar ohne Tyndalleffekt.



4. *Goldsol Nr. 35*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 7 ccm Pottasche 1%.

Reaktion: mit beiden Indicatoren alkalisch wie bei Nr. 34.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar dunkelrot, bei auffallendem Licht ziemlich rauchig = mäßiger Tyndalleffekt.

5. *Goldsol Nr. 36*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben 8 ccm Pottasche 1%.

Reaktion: mit beiden Indicatoren wie bei Nr. 35.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar dunkelrot mit leichtem Stich ins Violette, bei auffallendem Licht ziemlich rauchig = mäßiger Tyndalleffekt.

6. *Goldsol Nr. 37*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 9 ccm Pottasche 1%.

Reaktion: mit beiden Indicatoren wie bei Nr. 35 und 36.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht nicht mehr ganz klar, tief dunkelrot mit stark violettem Stich, bei auffallendem Licht stark rauchig = starker Tyndalleffekt.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß bei den von uns gewählten Mengen die Goldsolbereitung in den Grenzen eines Alkalizusatzes von 4—9 ccm einer 1 proz. K_2CO_3-Lösung möglich ist (unter 4 und über 9 ccm Alkalizusatz mißlang die Goldsolbereitung), daß aber der Charakter der Goldsolqualität nicht parallel mit dem Alkaligehalt geht, sondern daß das Goldsol bei geringem Pottaschezusatz von 4 und 5 ccm ebenso wie bei höherem K_2CO_3-Gehalt von 7 oder 8 ccm dieselbe dunkelrote, in auffallendem Licht „rauchige" Beschaffenheit, also offenbar eine gröbere Dispersität aufweist, während der mittlere Zusatz von 6 ccm Pottaschenlösung offenbar den *optimalen* Alkalescenzgrad darstellt, der ein völlig klares purpurrotes Goldsol [ohne Tyndalleffekt[1]) bei gewöhnlichem auffallenden Tageslicht], das von Lange als das beste bezeichnet wird, entstehen läßt. Diese Feststellung erscheint uns deshalb wichtig, weil sie zeigt, daß die Bereitung einer bestimmten Goldsolqualität eine *optimale* Alkalimenge verlangt. Das erinnert sehr an die Verhältnisse, wie sie bei der Cholesterinisierung von Herzextrakten für die Wassermann-Reaktion bzw. die Sachs-Georgi-Reaktion bestehen, wo auch ein optimaler Cholesterinzusatz ermittelt werden muß, der nicht unter- oder überschritten werden darf, ohne die Brauchbarkeit des Extraktes in vielfach gleich ungünstigem Sinne zu beeinflussen. Diese Beobachtungen fügen sich durchaus in den Rahmen von Erscheinungen ein, die in der Kolloidchemie längst bekannt sind, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden kann.

An einer großen Anzahl von vergleichenden Versuchen mit verschiedenen, insbesondere nach *Langes*, *Eickes*, *Schaffers* und *Weigeldts*

[1]) Der Begriff „Tyndalleffekt" ist hier etwas anders gebraucht als für gewöhnlich in der Kolloidchemie, wo er die Beugung des Lichtes eines Strahlenkegels, der durch das kolloidale Medium hindurchgesandt wird, bedeutet, während wir hier nur die im gewöhnlichen auffallenden Tageslicht bei dem Goldsol oft sichtbare Strahlenbrechung, den „rauchigen Schimmer", damit bezeichnen wollen.

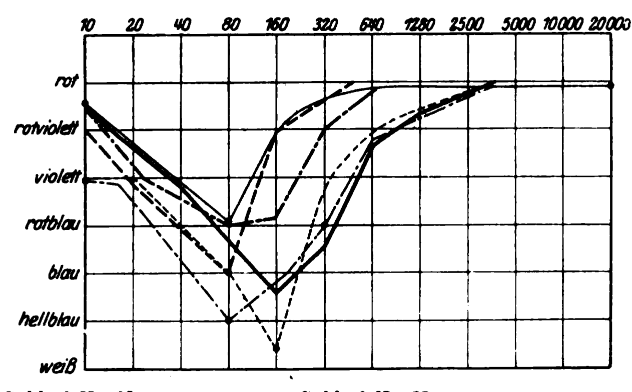


Vorschrift hergestellten Goldsolen haben wir ganz eindeutig die Erfahrung gemacht, daß fast sämtliche mit Traubenzuckerreduktion bereitete Goldsolen überempfindlich sind gegenüber dem *Lange*schen Goldsol, gemessen an sicher normalen Liquoren, denn sie ergaben mit solchen noch völlig unmotivierte Ausflockungen bis zu teilweise erheblichen Graden. Diese Überempfindlichkeit ist offenbar auch die Ursache dafür, daß manche Autoren (z. B. *Weigeldt*) noch Farbumschläge bis „blauviolett" als negativ bezeichnen müssen, da sie ebenfalls die Beobachtung gemacht haben, daß ihr Goldsol derartige Ausflockungen auch mit normalen Liquoren ergab. Deshalb halte ich die von *Schaffer*, *Kyrle*, *Brand* und von *Weigeldt* ihrem Goldsol nachgerühmte Empfindlichkeit durchaus für einen Nachteil, aber für keinen Vorzug, wie die Autoren annehmen. Vergleicht man im übrigen etwa 8—10 verschiedene, nach *Lange* hergestellte Goldsolen gleichzeitig miteinander bzw. nebeneinander an positiven und negativen Liquoren, so arbeiten die Formol-Goldsole alle relativ gleichmäßig und normal empfindlich, so daß die Kurven fast kongruent oder nur unerheblich verschieden sind, während die Traubenzucker-Goldsole sehr ungleichmäßig und fast stets überempfindlich reagieren. So erklären sich wohl die Resultate *Oetikers*, der zu 80%, und *Weigeldts*, der in etwa Dreiviertel der Fälle bei normalem Liquor eine leichte Verfärbung der Gläser bei $^1/_{40}$—$^1/_{80}$, in etwa 10% der Fälle eine Verfärbung bis blauviolett beobachtete. Ähnliches gilt auch von *Kyrles* und seiner Mitarbeiter Resultaten, die ebenfalls offenbar häufig Ausflockungen bis zu Violett bei normalem Liquor beobachteten. Mit dem Formol-Goldsol nach *Lange*, das wir jetzt grundsätzlich verwenden, sind Ausflockungen bis Violett unter allen Umständen schon pathologisch und kommen bei normalen Liquoren so gut wie niemals vor.

Weigeldt glaubt wahrgenommen zu haben, daß die Empfindlichkeit des Goldsols parallel mit dem Alkalescenzgrad sich steigert. Da man bei Formol-Goldsol, wie wir an den Goldsolen Nr. 32 bis Nr. 37 gezeigt haben, in ziemlich erheblicher Breite die Alkalescenz variieren kann, haben wir es unternommen, die Wirkung dieser verschieden alkalischen Goldsolen in der Goldreaktion zu prüfen, und haben die Feststellung machen können, daß die Empfindlichkeit der Goldsolen durchaus nicht zu ihrem Alkaligehalt parallel geht, sondern lediglich zu dem Grade der Dispersität. Je dunkler rot sie sind und je stärker der Tyndalleffekt, das heißt je gröber dispers die Goldsolen sind, um so größer ist ihre „Ausflockungsbereitschaft". Die Angabe von *Weigeldt*, daß leicht durchsichtiges klares Goldsol mit schwachem Tyndalleffekt stets geringere Empfindlichkeit zeigt als tief purpurrotes, ist demnach im großen ganzen zutreffend. Die größere „Ausflockungsbereitschaft" der dunkleren Lösungen (die bei der Reduktion mit Traubenzucker fast immer ent-



stehen), birgt aber unbestreitbar die große Gefahr in sich, daß leicht unspezifische und unmotiviert starke Ausflockungen zustande kommen, worauf wir vorher schon hingewiesen haben. Die Ausflockungskurven mit den Goldsolen Nr. 32 bis Nr. 36 zeigen in guter Übereinstimmung mit den ebenentwickelten Darlegungen ganz deutlich, daß die wenig alkalihaltigen Goldsolen Nr. 32 und 33 in gleicher Weise empfindlich reagieren wie das stärker alkalihaltige Goldsol Nr. 36, während Nr. 34, die zugleich die klarste hellpurpurrote Lösung ohne Tyndalleffekt ist, mit einem mittleren Alkaligehalt, und ebenso Nr. 35, merklich geringer ausflocken. Als Beispiel fügen wir in der Abb. 2 die Kurven dieser verschiedenen Goldsolen mit einem Liquor von Lues cerebri bei. Um



Goldsol Nr. 32, Goldsol Nr. 33, Goldsol Nr. 34,
Goldsol Nr. 35, Goldsol Nr. 36, Goldsol Nr. 37.
Liquor von Lues cerebri (übriger Liquorbefund: Lymph. 4, Nonne +, Pandy +, WaR. 0,1 +).

Kurve 2.

so deutlich hervortretende Unterschiede zu erhalten, bedarf es der Verwendung eines hinreichend stark positiven Liquors; mit negativem bzw. schwach positivem Liquor erhält man keine so prägnanten Kurvenunterschiede.

Um der Lösung der Aufgabe einer einigermaßen gleichmäßigen Goldsolbereitung, die bei keiner der bisher angegebenen Herstellungsmethode in ausreichender Weise gewährleistet ist, etwas näherzukommen, suchte ich nach anderen Möglichkeiten und fand dabei in der physikochemischen Literatur nur einen einzigen Anhaltspunkt, der bis zu einem gewissen Grade die Aussicht eröffnete, den Dispersitätsgrad des Goldsols willkürlich beeinflussen zu können, — dies ist die sog. „Keimmethode" der Goldsolbereitung nach *Zsigmondy*, die ursprünglich folgendermaßen lautet: „Mit Kaliumcarbonat versetzte Goldchloridlösung von derselben Zusammensetzung wie bei der Formolmethode wird mit einigen Tropfen einer ätherischen Phosphorlösung versetzt, besser noch wird eine gesättigte Lösung von Phosphor mit Äther auf das Fünffache verdünnt und ca. $^1/_2$ ccm davon der Flüssigkeit zugesetzt. Läßt

man das Gemisch mehrere Stunden stehen, so färbt es sich zunächst braun (manchmal auch blau oder schwarz), dann allmählich rot und nach 24 Stunden hat man eine nahezu homogene Goldverteilung, die auch im Ultramikroskop keine Einzelteilchen mehr erkennen läßt, ja oft sogar nicht einmal die Andeutung eines Lichtkegels. Schneller erfolgt die Rotfärbung der Flüssigkeit, wenn man dieselbe aufkocht." Die so hergestellte Lösung nennt *Zsigmondy* eine „Keimlösung", die er dann in folgender Weise weiter verwendet. Er stellt wieder eine Mischung von Goldchlorid und Kaliumcarbonat wie beim Formolverfahren her, und setzt wie bei diesem Formaldehyd hinzu. „Bevor aber noch die Reduktion des Goldsols eingetreten ist, fügt man eine bestimmte Menge „Keimlösung" dem nahezu siedendheißen Wassergemisch hinzu. Man verwendet hier vorteilhaft Wasser, in welchem die Reduktion nicht unmittelbar nach dem Formolzusatz erfolgt, sondern nach Ablauf von $^1/_2$—2 Minuten. In diesem Falle verläuft die Reduktion *ohne* Keime meist langsam unter Bildung von trübpurpurfarbener Flüssigkeit. Der Zusatz der Keimflüssigkeit hat nun den Erfolg, daß die Reduktion fast momentan eintritt und zu einer hochrot gefärbten klaren Goldlösung führt. Die Teilchengröße dieses Goldes läßt sich bis zu einem gewissen Grade regulieren, man erhält, je nachdem man mehr oder weniger von der Keimflüssigkeit hinzusetzt, kleinere oder größere Teilchen und kann auf diese Weise zu Goldlösungen gelangen, deren Ultramikronen bei Verwendung von viel Keimflüssigkeit noch amikroskopisch sind, oder bei Verwendung geringer Mengen derselben submikroskopisch werden. — Die Wirkung der Keimflüssigkeit beruht darauf, daß die einzelnen Goldteilchen derselben wie Krystallkeime als Krystallisationszentren wirken und zur Ablagerung des reduzierten Goldes dienen. Das einzelne Goldteilchen der Keimflüssigkeit wächst demnach in dem Reduktionsgemisch zu größeren Goldteilchen heran, solange noch Gold überhaupt reduziert werden kann. Sind sehr viele solcher Goldamikronen vorhanden, so wird der ganze Goldvorrat in kürzerer Zeit erschöpft, und jedes Teilchen kann nicht zu der Größe heranwachsen, welche es erreichen würde, wenn weniger Keime der Flüssigkeit zugesetzt worden wären. Man erreicht dies in einfacher Weise, indem man mehr oder weniger Keimlösung zusetzt."

Wie *Zsigmondy* an anderer Stelle (Zeitschr. f. physikal. Chemie 56: 1906) auseinandersetzt, wirkt die Keimflüssigkeit nicht nur dadurch, daß sie Krystallisationszentren bildet, sondern auch als „Katalysator, indem sie den von selbst verlaufenden Vorgang der Ausscheidung des Goldes beschleunigt". *Zsigmondy* regt in derselben Arbeit gleich an, „man könnte als Katalysator auch nach der Formolmethode hergestelltes Goldsol verwenden; bei diesem sind die einzelnen Teilchen gröber und das Gold nicht so fein verteilt. Deshalb ist die Wirkung wegen der



sehr viel kleineren Anzahl der Teilchen weniger frappant und die resultierenden Hydrosole sind stark getrübt“.

Es erschien mir sehr wichtig, diese Keimmethode zur Herstellung von Goldsol zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, was, soweit ich die vorliegende Literatur übersehe, bisher noch von keiner Seite geschehen ist; denn mit der Keimmethode erschien zunächst die Möglichkeit gegeben, durch systematische Untersuchungen nachzuweisen, ob tatsächlich ein bestimmter Dispersitätsgrad für die Ausflockung bei der Goldsolreaktion notwendig ist, und andererseits winkte die Aussicht, damit doch vielleicht zu einer gewissen Normierung in der Herstellung des Goldsols zu gelangen. Ich stellte also zunächst ein mit ätherischer Phosphorlösung nach *Zsigmondy* reduziertes Goldsol her, wobei ich für die Goldchlorid-Pottaschemischung der Einheitlichkeit und besseren Vergleichbarkeit wegen die bisher stets benutzten von *Lange* angegebenen Mengenverhältnisse wählte, welche von denen *Zsigmondys* etwas abweichen, nämlich: Aqu. bidestillat. 100,0, 1 proz. Goldchlorid 1,0 ccm, dazu 2 ccm Pottaschelösung 1 proz., danach Zusatz von $^1/_2$ ccm ätherischer Phosphorlösung, die vorher nochmals mit Äther im Verhältnis 1 : 5 verdünnt war. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur stehengelassen, entstand nach etwa 24 Stunden eine schöne klare, rote, durchsichtige Lösung ohne Tyndalleffekt, die monatelang unverändert blieb. Des Interesses wegen stellten wir dieses Goldsol mit mehreren Liquoren in die Goldreaktion ein, der Erfolg war völlig negativ, es gelang in keinem Falle, mit positivem Liquor eine Ausflockung zu erzielen. Wir deuteten dies in dem Sinne, daß der Dispersitätsgrad der Lösung zu fein war. Um zu ergründen, ob etwa der geringe Phosphorgehalt der Lösung störend auf die Ausflockung wirke, wurde anderes, nach der gewöhnlichen *Lange*schen Methode hergestelltes und gut reagierendes Goldsol mit demselben Quantum Phosphor versetzt. Dieses Goldsol arbeitete nach dem Phosphorzusatz genau so wie vorher. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß die zu geringe Teilchengröße des Phosphor-Goldsols die Ursache für die mangelnde Eignung zur Goldreaktion darstellt.

Wir verwandten darauf das Phosphor-Goldsol als Keimlösung bei einem nach der gewöhnlichen Vorschrift *Langes* hergestellten Goldchlorid-Pottaschegemisch, das bis zu deutlichem Farbumschlag von Neutralrot in Orange und von roter Lackmuslösung in Blau alkalisiert war und erhielten anfangs auch bei wechselndem Zusatz von mehr oder weniger Keimlösung, den wir im übrigen abweichend von *Zsigmondy* *vor* und nicht nach dem Zufügen des Formalins vornahmen, unerwarteterweise stets gänzlich unempfindliches Goldsol. Die Erklärung hierfür sehen wir darin, daß eben der Dispersitätsgrad immer noch zu gering war. Da es natürlich zu umständlich war, womöglich noch zahlreiche



„Keimgenerationen" von Goldsol, um mich so auszudrücken, zu durchlaufen, indem man jedes neu durch „Keimung" hergestellte Goldsol als Keimlösung für das nächste benutzte, wobei man ja schließlich in den Bereich der für die Goldreaktion erforderlichen Teilchengröße kommen mußte, so haben wir auf die Verwendung der Phosphor-Keimlösung als Ausgang für die Keimversuche schließlich verzichtet und naheliegenderweise zu unempfindlich geratenes Formol-Goldsol als Keimlösung verwandt, um daraus empfindlicheres Goldsol herzustellen. Diese Versuche haben tatsächlich zu dem Resultat geführt, daß man zu wenig empfindliches Goldsol nur als Keimlösung bei der Bereitung anderen Goldsols zu verwenden braucht, um empfindlicheres Goldsol zu gewinnen. Dabei fanden wir auch die Behauptung *Zsigmondys*, daß man es durch größeren oder geringeren Zusatz von Keimlösung in der Hand habe, die Reduktion zu kleineren und größeren Teilchen zu regulieren, im großen ganzen bestätigt, wie sich aus den folgenden Darlegungen erweisen wird.

Es bestand die Notwendigkeit, zunächst festzustellen, in welchem Mengenverhältnis der Zusatz der Keimflüssigkeit erfolgen mußte, um geeignete Empfindlichkeitsstufen des Goldsols mit der Keimmethode zu erzielen. Es kommt hierbei, wie schon aus *Zsigmondys* Ausführungen hervorgeht, sehr auf den Dispersitätsgrad der verwandten Keimlösung an, der ja bei der bekannten „Individualität" des Goldsols immer als verschieden anzusehen ist. Und daraus ergibt sich schon, daß für das Keimverfahren auch keine bestimmten Mengenverhältnisse angegeben werden können, in denen das neu zu bereitende Goldsol mit der Keimflüssigkeit beschickt werden muß. Als Beispiel sei nachstehend die Bereitungsart einer Serie von Keim-Goldsolen angegeben, die mit verschieden abgestuften Mengen Keimlösung hergestellt wurden.

Als Keimlösung diente ein Formol-Goldsol Nr. 28, das klar hellpurpurrot, ohne Tyndalleffekt war.

Keim-Goldsol Nr. 28a: Auf 300 ccm Aqu. bidest. + 3 ccm Goldchlorid (1%) Zusatz von Pottaschelösung bis zu deutlicher Alkalescenz, geprüft mit Indicatoren, wie früher beschrieben, dann erhitzen, bis größere Blasen aufsteigen, darauf Zusatz von 1 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, danach unter starkem Umschütteln Zusatz von 3 ccm Formalinlösung, worauf innerhalb 1 Minute die Reduktion sich vollzog.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht: klar tiefdunkelrot (viel dunkler als Goldsol Nr. 28); bei auffallendem Licht: leicht rauchig (mäßiger Tyndalleffekt.

Keim-Goldsol Nr. 28b: dasselbe Gold-Pottaschegemisch wie oben (Erhitzen usw.), dann Zusatz von 5 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, dann Reduktion mit Formol wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar purpurrot, bei auffallendem Licht Spur rauchig (schwacher Tyndalleffekt).

Keim-Goldsol Nr. 28c: (dasselbe Gold-Pottaschegemisch wie oben, Erhitzen usw.), dann Zusatz von 10 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, dann Reduktion mit Formol wie oben.



Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar purpurrot, bei auffallendem Licht Spur rauchig (schwacher Tyndalleffekt).

Keim-Goldsol Nr. 28d: Dasselbe wie oben, aber Zusatz von 20 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, dann Reduktion mit Formol wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar (?), dunkelrot mit leicht violettem Stich; bei auffallendem Licht ziemlich stark rauchig (starker Tyndalleffekt).

Der bei äußerer Betrachtung deutlichste Unterschied im Aussehen der 5 Goldsole lag zunächst zwischen 28 und 28a, die tiefe Purpurröte und das deutliche Tyndallphänomen der letzteren Lösung stachen auffallend von dem ursprünglichen Goldsol Nr. 28 ab, so daß die Annahme gerechtfertigt ist, daß hier sehr erhebliche Unterschiede im Dispersitätsgrade bestanden, während bei Nr. 28b und 28c, welche die 5- bzw. 10fache Menge Keimlösung enthielten, der Dispersitätsgrad seiner Stärke nach offensichtlich zwischen 28 und 28a lag. Dies würde also in guter Übereinstimmung stehen mit der Anschauung *Zsigmondys*, daß durch Zusatz von *wenig* Keimflüssigkeit, das heißt von zahlenmäßig wenig Krystallisationszentren, gröbere Dispersitätsgrade resultieren, als bei Zugabe von *viel* Keimflüssigkeit, wobei das Gold sich um entsprechend zahlreichere Zentren herum niederschlagen kann, so daß infolgedessen bei gleich großer zu reduzierender Goldmenge eine entsprechend feinere Dispersion erzielt wird. Aber wir machten weiterhin die Erfahrung, daß die Keimlösung 28d, die am meisten Keimflüssigkeit enthielt und theoretisch also eine noch feinere Dispersität hätte haben müssen als die anderen 3 Keim-Goldsole, deutlich grob dispers war etwa wie 28a. Da wir diese Erscheinung in ähnlichen Versuchsreihen mit anderen Goldsolen wiederholt in gleicher Weise konstatieren konnten, halten wir Zufallsergebnisse für ausgeschlossen; vielmehr müssen hierfür ganz bestimmte Gründe vorliegen, über die wir uns vorläufig höchstens vermutungsweise äußern können. Es wäre möglich, daß vielleicht das Chemikaliengemisch der in so großen Mengen zugesetzten Keimflüssigkeit durch Summationswirkung der Nebenprodukte oder auf andere zunächst nicht übersehbare Weise den normalen Reduktionsvorgang des neu zu bereitenden Goldsols stört. Hier sind also der Anwendung der Keimmethode gewisse Grenzen gezogen.

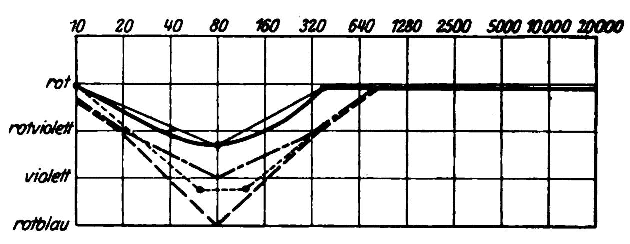
In der Goldsolreaktion wurden die oben besprochenen Lösungen Nr. 28a bis 28d in der Weise ausgeflockt, daß tatsächlich das Goldsol 28a, das mit der geringsten Menge Keimlösung hergestellt war, durchschnittlich die empfindlichste Ausflockung ergab; alle anderen schwächere. Dies wird durch anliegende *Kurve 3* (S. 446) gut veranschaulicht.

Für rein praktische Zwecke haben wir uns indessen häufig mit der Herstellung eines einzigen Keim-Goldsols begnügt und etwa, wenn das Goldsol Nr. 24 uns nicht genügend empfindlich erschien, daraus ein Keim-Goldsol Nr. 24a hergestellt, indem wir auf 300 ccm Goldchlorid-Pottaschegemisch 1 ccm des Goldsols Nr. 24 als Keimlösung hinzu-



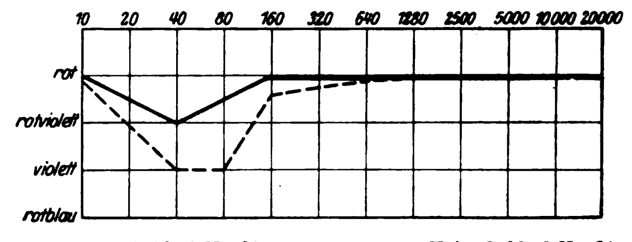
fügten. Meistens wurde damit die gewünschte Erhöhung der Empfindlichkeit erzielt, wie *Kurve 4* deutlich zeigt, und nur im Fall des Mißlingens wurden neue Versuche mit anders gewählten Keimlösungsmengen unternommen.

Ich bin mir wohl bewußt, daß mit der Einbeziehung der Keimmethode in die Praxis der Goldsolreaktion auch nur ein geringer Fort-



Goldsol Nr. 28, Keim-Goldsol 28a, Keim-Goldsol 28b, Keim-Goldsol 28c, Keim-Goldsol 28d.
Liquor von frischer Sekundärlues (die übrigen Liquorreaktionen alle negativ).
Kurve 3.

schritt erreicht ist, aber vielleicht läßt sich auf dieser Basis weiterbauen. Es besteht vorläufig natürlich noch die Schwierigkeit, daß die Keimlösungen, mit denen verschiedene Autoren evtl. arbeiten werden, auch wieder verschieden beschaffen sein werden. Dies wird so lange der Fall sein, als nicht ganz genaue Normen zur Charakterisierung und Herstellung eines bestimmten Goldsols gegeben sind. Aber es ist doch



Goldsol Nr. 24, Keim-Goldsol Nr. 24a.
Liquor von frischer Sekundärlues (die übrigen Liquorreaktionen alle negativ).
Kurve 4.

gegenüber der Tatsache, daß die Goldsolbereitung bisher mehr oder weniger auf den „Zufall" gestellt war, entschieden schon ein gewisser Fortschritt, daß man unempfindliches Goldsol dazu benutzen kann, um *methodisch* empfindlicheres Goldsol daraus herzustellen; vielleicht lernt man es, die Dispersität bzw. den Empfindlichkeitsgrad oder die „Ausflockungsbereitschaft" so abzustufen, daß luetischer Liquor stets, aber normaler sicher niemals ausgeflockt wird. Das käme fast einer „Titrierung" gleich, natürlich in anderem als dem üblichen Sinne verstanden. Es erscheint deshalb durchaus lohnend, die Keimmethode zur Basis weiterer Untersuchungen zu machen.

Es ist zu bemerken, daß alle meine Untersuchungen zunächst nur auf Goldsol sich beziehen, welches mit der Formol-Reduktionsmethode hergestellt war. Da unsere Erfahrungen mit den Traubenzucker-Reduktionsmethoden durchweg recht unbefriedigend waren, ganz gleich, welche der mehrfachen Modifikationen wir wählten, so haben wir auf Durchführung der Keimmethoden-Versuche für die Traubenzucker-Methoden zunächst verzichtet. Die Voraussetzung für derartige Versuche ist Verwendung absolut chemisch reinen krystallisierten Traubenzuckers, der gewöhnliche sog. „reine" Traubenzucker (purissim. Merck!) ist kein reines Produkt im streng chemischen Sinne und Unreinheit des Präparates ist offenbar eine Hauptfehlerquelle bei der Goldreduktion. Da die Firma Merck (Darmstadt) uns die Extraherstellung des sonst nirgends erhältlichen, absolut reinen krystallisierten Produktes freundlicherweise zugesagt hat, werden wir in Kürze in der Lage sein, unsere Versuche in erwähnter Richtung zu ergänzen und hierüber später berichten.

II. Teil: Klinik.

Wer im Laufe einer längeren Beschäftigung mit Syphilistherapie häufig die Erfahrung gemacht hat, ein wie unzulängliches Kriterium der negative Ausfall der bisher angewandten Untersuchungsmethoden im Blut und Liquor hinsichtlich der Frage bedeutet, ob eine Lues ausgeheilt ist, der wird dringend die Notwendigkeit empfunden haben, daß nach feineren Untersuchungsmethoden gesucht werden muß, die eine größere Zuverlässigkeit des Urteils hinsichtlich der Frage gestatten würden, ob der luetische Krankheitsprozeß erloschen ist. Wir wissen ja, daß ein sehr hoher Prozentsatz der Syphilitiker, der von verschiedenen Autoren wechselnd hoch, etwa zwischen 40—80% schwankend, bemessen wird, im Liquor cerebrospinalis bereits in frühen Krankheitsstadien pathologische Veränderungen darbietet. Von dem anscheinend am Zentralnervensystem gesund bleibenden kleineren Teil soll hier zunächst nicht die Rede sein, sondern nur von dem größeren Teil der Fälle, die positive Liquorbefunde darbieten. Von diesen ist zunächst hervorzuheben, daß sie wieder nur in beschränktem Umfange klinisch subjektive oder objektive Krankheitserscheinungen seitens des Nervensystems aufweisen, und daß bei einem großen Teil der Krankheitsfälle weder der Arzt noch der Patient etwas von der zentralen Affektion merkt.

Es scheint ferner festzustehen, daß sehr häufig der pathologische Liquorbefund teils mit, teils ohne Behandlung wohl zur Norm zurückkehrt, wie man aus dem Verschwinden der Pleocytose und der Globulinreaktionen, dem Negativwerden der Wassermannreaktion bisher anzunehmen geneigt war; und zwar scheint in der Regel die Tendenz zu völliger Restitutio ad integrum der pathologischen Liquorbefunde um

so größer, je kürzer der Infektionstermin zurückliegt, wogegen pathologische Liquorbefunde, die in späteren Luesstadien auftreten, eine viel geringere Rückbildungstendenz aufweisen. — In den meisten Fällen der frühluetischen Affektion des Zentralnervensystems schien mit der Rückkehr evtl. vorhanden gewesener klinischer Erscheinungen und der pathologischen Liquorbefunde zur Norm die Heilung bis zu einem gewissen Grade gewährleistet zu sein, vorausgesetzt, daß die fortgesetzte Liquorkontrolle mit den bisherigen Untersuchungsmitteln bleibend normale Befunde darbot. Aber nicht selten traten später auch in diesen Fällen plötzlich oder allmählich, nach mehr oder minder langen Zwischenzeiten anscheinend völligen Gesundseins, entweder in Verbindung mit anderen luetischen Symptomen oder auch isoliert neue Exacerbationen der zentralen Affektion wieder auf, und man sieht sich hier zunächst der fatalen Wahrscheinlichkeit gegenüber, daß die frühere zentrale Erkrankung, obwohl der normale Liquorbefund keinerlei Krankheitserscheinungen anzeigte, nicht ausgeheilt war, daß also hier die Untersuchungsmethoden sich als unzulänglich erwiesen und uns nur eine Heilung vorgetäuscht haben. Unsere bisherigen Untersuchungsmethoden und die sich danach richtende Therapie waren also bisher nicht imstande, uns vor Überraschungen hinsichtlich eines etwaigen Wiederauflebens der Krankheit zu bewahren. Auch für die Anfangsstadien der Lues müssen wir mindestens die Wahrscheinlichkeit zugeben, daß unsere Untersuchungsmittel nicht fein genug sind, um eine initiale Beteiligung des Zentralnervensystems am luetischen Erkrankungsprozeß sicher zu erkennen; denn es bedarf zweifellos erst einer gewissen Einwirkungsdauer des syphilitischen Virus, bevor Pleocytose, Globulinvermehrung, Wassermann-Reaktion usw. in den Bereich der Nachweisbarkeit mit den bisherigen Liquorreaktionen treten. Durch positive Impfversuche am Tier ist aber längst erwiesen (*Hoffmann*, *Zaloziecki*, *Frühwald* und andere), daß Spirochäten schon ganz früh in der 8. bis 10. Krankheitswoche im Liquor vorkommen, ohne daß klinische Nervensymptome vorliegen, ja sogar ohne daß der Liquor pathologisch verändert erscheint; denn auch in scheinbar ganz normalem Liquor haben sich Spirochäten im Tierversuch nachweisen lassen. Man muß hier die Frage stellen, ob denn wirklich in diesen Stadien die Anwesenheit der Spirochäten im Cerebrospinalraum noch gar keine Wechselwirkung seitens des Organismus ausgelöst haben soll, — des Organismus, der schon kurze Zeit später vielfach mit so schweren pathologischen Veränderungen im Liquor die Erkrankung anzeigt. Man muß sich vielmehr noch weiter im Hinblick auf unsere sonstigen Erfahrungen bezüglich der mangelnden diagnostischen und prognostischen Zuverlässigkeit negativer Liquorreaktionen die Frage vorlegen, ob nicht auch hier beginnende Krankheitsprozesse sich dem Nachweis durch unsere relativ groben Unter-



suchungsmittel entziehen. In der Tat lassen sich manche Argumente beibringen, die mindestens die Berechtigung der obigen Fragestellung erweisen, und die uns zeigen, wie wenig Anlaß wir haben, aus negativen Liquorbefunden Rückschlüsse auf die Intaktheit des Zentralnervensystems zu ziehen. — *Wohlwill*, der sich die Aufgabe gesetzt hat, zu untersuchen, wie der Zustand des Gehirns und Rückenmarks sich in der Zwischenzeit zwischen der Sekundärperiode und den zeitlich vielfach erst in großem Abstande sich einstellenden luetischen Späterkrankungen des Zentralnervensystems sich gestaltet, hat 8 mal unter 42 Fällen von erworbener Lues bei Erwachsenen pathologisch-anatomische Veränderungen gefunden, und zwar in Form: 1. von geringgradigen endarteriitischen Prozessen an den kleinsten Gefäßen und Capillaren mit geringen herdförmigen Degenerationsvorgängen und am eigentlichen Nervenparenchym; 2. von chronisch entzündlichen Veränderungen, nämlich Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltrate in den Lymphscheiden der Gefäße und insbesondere in den weichen Hirnhäuten; 3. in einem Fall auch in Form eines miliaren Gumma.

Der Autor macht zwar im einzelnen keine Angaben wie der Liquor sich früher in seinen Fällen verhalten hat. Wir wissen ja aber, daß Patienten in der Zwischenzeit zwischen dem Sekundärstadium und dem Ausbruch spätluetischer Nervenerkrankung häufig anscheinend normale Liquorbefunde darbieten und möchten annehmen, daß dies auch wenigstens bei einem Teil des *Wohlwill*schen Materials, soweit es Untersuchungen bei Erwachsenen anbetrifft, der Fall gewesen sein mag.

Über seine Untersuchungen bei kongenitaler Lues spricht sich der Autor dahin aus, daß „selbst Fälle mit von Anfang an oder auch nach der Behandlung normalem Liquor post mortem doch pathologische Verhältnisse an der Pia zeigen". — Es kann demnach kein Zweifel daran obwalten, daß trotz negativer Liquorbefunde das Bestehen von Veränderungen am Zentralnervensystem möglich ist, die vielfach sogar schon die Form pathologisch-anatomisch manifester Krankheitsprozesse angenommen haben können. Man kann deshalb als sicher annehmen, daß die Feinheit unserer bisherigen Untersuchungsmittel wohl erst recht nicht ausreicht, um solche Veränderungen in ihren Anfängen aufzudecken, wo die pathologisch-anatomischen Prozesse sich erst vorbereiten.

Hier scheint uns nun in den Kolloidreaktionen ein Untersuchungsmittel in die Hand gegeben, das uns, wie *Kyrle* hervorhebt, einen viel tieferen Einblick in den Ablauf der luetischen Erkrankungsvorgänge am Zentralnervensystem gestattet, insofern als es uns zunächst erkennen läßt, daß eine Veränderung, ein oft weitgehender „Umbau" des Liquors, um einen Ausdruck von *Kyrle* zu gebrauchen, schon frühzeitig stattfindet. Es wird nachher gezeigt werden, daß dieser „Umbau", der wahrscheinlich als eine kolloidale Konstitutionsänderung des Liquors in-



folge der unter dem Einfluß des syphilitischen Virus sich vorbereitenden Entzündungsvorgänge aufzufassen ist, in deutlich durch den Ausfall der Goldreaktion zur Geltung kommender Weise, schon eingetreten sein kann, ohne daß die übrigen cytologischen, chemischen und serologischen Liquorreaktionen auch eine Spur von Ausschlag ergeben. Man darf wohl die Auffassung als gesichert ansehen, daß die bisherigen positiven Liquorbefunde in Gestalt der Pleocytose, Globulinvermehrung, Wassermannreaktion und Hämolysinreaktion einen zwar graduell jeweilig verschiedenen, im Prinzip aber immer vollkommen ausgebildeten Entzündungszustand am Zentralnervensystem bzw. den Meningen anzeigen: daran darf nach den histologischen Untersuchungen von *Wohlwill*, *Delbanco* und *Jacob*, und neuerdings von *Königstein* und *Spiegel*, die bei positivem Liquor, auch wenn nur eine Reaktion positiv gewesen war, stets entzündliche Veränderungen am Zentralnervensystem, zumal an den Meningen nachwiesen, kein Zweifel mehr bestehen. Bevor es aber zu einem ausgebildeten Entzündungszustand mit Pleocytose usw. usw. kommt, an dem allein wir bisher — wenn wir von der praktisch nicht in Betracht kommenden Methode des Spirochätennachweises im Liquor mittels Tierimpfung absehen — die syphilitische Infektion des Zentralnervensystems erkannten, spielen sich vermutlich wichtige physikochemische Vorgänge im Bereich der betroffenen Gebilde ab, die die eigentliche Ursache für die nachfolgenden Entzündungsvorgänge darstellen. Wir folgen hierin der Auffassung von *H. Schade*, der in seinem Buche: „Die physikalische Chemie in der inneren Medizin“, S. 94, die einleitenden Vorgänge der Entzündung in ihren physiko-chemischen Besonderheiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, dahin charakterisiert, daß sie eine „Abartung des Kolloidzustandes in soloidem Sinne bedeuten“, die durch das Auftreten von Stoffen mit kolloidverflüssigender Wirkung bedingt sein könnte. So unsicher und beweisbedürftig — wie wir uns natürlich nicht verhehlen — diese Vorstellungen auch noch sind, so müssen sie doch deshalb hier Erwähnung finden, weil wir in den Kolloidreaktionen vielleicht einen Indicator für diese Art von einleitenden Vorgängen der Entzündung, die zuerst an dem veränderten Zustand der Liquorkolloide in Erscheinung treten, vor uns haben. Daß der G.-R. Kolloidveränderungen zugrunde liegen, wie das schon von *Zaloziecki* vermutet wurde, wird auch durch die sehr interessanten Beobachtungen an Leichenliquoren von *Späth*, *Brandt* und *Mras* und *Weigeldt* wahrscheinlich gemacht, welche die Tatsache aufdeckten, daß jeder normale sowohl als pathologische Leichenliquor einige Stunden nach dem Tode eine positive G.-R. meist in den von der Lues her bekannten Formen, zeigt. *Weigeldt* hat nachgewiesen, daß die Stärke und Zeit des Auftretens der G.-R. post mortem in gewissen Grenzen von der Grundkrankheit abhängig ist, die den Tod verursachte;

bei fieberhaften Krankheiten und langdauernder Agonie tritt sie schon kurz nach dem Tode ein, bei anderen Todesursachen etwa 5—6 Stunden post mortem. Schon intra vitam positiv gewesene G.-R. verstärkt sich in den ersten Stunden post mortem erheblich. Welche genaueren Vorgänge zu dieser merkwürdigen Übereinstimmung von luetischer und postmortaler G.-R. führen, ist unbekannt, die Auffassung von *Weigeldt* ist aber sehr naheliegend, daß in beiden Fällen Zustandsänderungen der Eiweißkolloide die G.-R. verursachen, die in einem Falle durch die luetische Erkrankung, im anderen durch postmortale Autolyse zustande kommen. Diese Vorgänge brauchen ja durchaus nicht identisch zu sein, können aber, wie *Brandt* und *Mras* annehmen, trotzdem zu demselben Endeffekt führen.

Durch eine Auffassung der G.-R. bei Lues als Symptom einer Abänderung der Liquorkolloide würde sich auch ziemlich zwanglos die außerordentliche Überlegenheit der Kolloidreaktionen im allgemeinen und hier der Goldsolreaktion im besonderen über die anderen Liquorreaktionen hinsichtlich ihres viel früheren Auftretens und ihres überhaupt viel häufigeren Vorkommens erklären lassen, nämlich wenn wir voraussetzen, daß das praktisch wohl in jedem Falle von luetischer Durchseuchung auch in das Zentralnervensystem hineingelangende syphilitische Virus direkt oder irgendwie indirekt zunächst als ein Agens mit soloider Wirkung im *Schade*schen Sinne sich geltend macht. Die Frage, warum in einem Teil der Fälle die einleitenden Vorgänge sich schließlich zu kompletten Entzündungsprozessen mit pathologisch-anatomischem Substrat fortentwickeln, während sie in anderen Fällen schon im Anfang zum Stillstand kommen, wird durch den eben entwickelten Vorstellungskreis zunächst nicht berührt und bildet ein Problem für sich.

Die Berechtigung zur Einschätzung der Goldsolreaktion im eben erörterten Sinne zunächst nur für den Bereich der syphilitischen Erkrankungen gründet sich auf eigene Untersuchungen mit der G.-R. an einem Material von nunmehr etwa 700 syphilitischen Lumbalflüssigkeiten, die nachstehend (Tab. S. 452) im einzelnen besprochen werden mögen.

Wir haben 16 unbehandelte Primäraffekte lumbalpunktiert, davon hatten 9 einen negativen, 7 einen positiven Blutwassermann. Unter den 9 Seronegativen fanden sich 2 Fälle mit fraglicher Globulinvermehrung (Pandy +), alle übrigen Reaktionen waren überall durchgehend negativ, einschließlich der G.-R. Da wir in der Einschätzung der Pandy-Reaktion ungefähr mit *Schäber* übereinstimmen, der ihr, da sie eigentlich bei jedem Liquor positiv ist, viel zu große Empfindlichkeit vorwirft, so möchten wir der scheinbaren Überlegenheit der Pandy-Reaktion hier und bei anderen Gelegenheiten kein besonderes Gewicht beilegen und uns bei der Beurteilung der Globulinvermehrung mehr an die *Nonne*sche Phase I halten. In zwei anderen Fällen war bei Fehlen jedes anderen positiven Befundes die G.-R. schwach positiv (80 II). Unter den im Blut seropositiven Fällen findet sich nur einmal ein positiver Nonne im Liquor und gleichzeitig eine ausgesprochene positive Goldsolkurve.



Tabelle*).

Stadium	Gesamtzahl	Davon m. pos. Befund	im Liquor				Goldsolreaktion, davon			
		im Blut	Pleocytose	Globulin-vermehrung	Hämolysin-R.	WaR.	positiv	Paralysen-kurve	isoliert positiv	negativ
Lues I unbehandelt										
„ I seronegativ	9			2			2		2	7
„ I seropositiv	7	7		1			1			6
Lues I behandelt										
davon jetzt[1]) seronegativ	12						8		8	4
„ „ [2]) seropositiv	4	4	1	3	1	1	3		1	1
Lues II unbehandelt	201	192	55	41	17	36	160	9	93	41
„ II behandelt	142	76	44	48	20	42	106	8	52	36
Lues III unbehandelt	20	20	1	3	1	2	15	2	11	5
„ III behandelt	23	16	3	6	1	3	19	2	13	3
Lues latens unbehandelt	19	16	5	5	4	7	15	1	8	4
„ „ behandelt	65	40	17	31	10	23	51	7	20	14
Lues cerebrospinalis unbehandelt	2	2		2	1	2	2	2		
„ „ behandelt	25	13	12	20	7	15	24	12	5	1
Lues congenita unbehandelt	12	7		1		1	9		7	3
„ „ behandelt	16	10	3	7	5	5	16	3	9	
Tabes unbehandelt	3	2	2	2	0	1	3	0		
„ behandelt	9	4	4	9	2	8	9	4	2	
Paralyse behandelt	5	3	3	5	3	4	5	5		
Nichtluetische Krankheiten										
Unbestätigter Luesverdacht	6									6
Dermatosen	10	1[3])					1[4])		1	9
Multiple Sklerose	3						3		3	
Tuberculosis colliquativa	2						1		1	1
Lupus vulgaris	6						3		3	3
„ erythem. acutus	2						1		1	1

[1]) Früher 8 davon WaR. +. [2]) Früher alle WaR. +. [3]) Betrifft 1 Xanthom. [4]) Betrifft Dermatitis herpet.

Unter 16 bereits behandelten klinisch geheilten Primärfällen haben wir 12 mit negativem Blut-WaR., von denen früher 8 positiv waren. Alle diese 8 Patienten weisen als einzige positive Liquorreaktion eine positive Goldsolkurve auf, und zwar 3 davon nur geringe Ausflockung bis Violett, die anderen 5 sehr deutlichen Farbumschlag bis rotblau und darüber hinaus. Es handelt sich um späte Primärfälle,

*) In der beigefügten statistischen Tabelle sind nur etwa 600 Fälle verwertet. die nach Abschluß der Statistik inzwischen hinzugekommenen 100 Fälle ändern das Bild nur ganz unwesentlich.



oder wenn man sich *Delbancos* berechtigten Vorschlag anschließen will, der die seropositiven Lues I-Fälle wegen der zweifellos schon eingetretenen allgemeinen Durchseuchung zum Sekundärstadium zu rechnen vorschlägt, um klinisch noch nicht manifeste Sekundärfälle, die sich, wie wir später sehen werden, hinsichtlich des hier bereits so häufig positiven Ausfalls der G.-R. auffallend den echten klinischen Lues II-Fällen nähern. — Unter 4 behandelten Primärfällen, die zur Zeit der Liquoruntersuchung noch einen positiven Blutbefund darboten, waren 3 positive G.-R., 2 davon hatten auch einen anderweitig positiven Lumbalbefund in verschiedenen Reaktionen, und zwar Pleocytose und Nonne + bzw. WaR. und Hämolysin-R. +. Ein Fall hatte lediglich positive G.-R. bei Fehlen aller anderen Reaktionen.

Zusammenfassend läßt sich von der Lues I also sagen, daß unter 32 Fällen (worunter 19 früher oder jetzt noch seropositive sich befinden), die G.-R. 9 mal als einzige positive Reaktion im Liquor einen Anhaltspunkt dafür bot, daß im Zentralnervensystem, ganz vorsichtig ausgedrückt, keine normalen Verhältnisse bestanden. Da in diesen Fällen die allgemeine Durchseuchung, wie sich aus dem positiven Blut-WaR. ergibt, zweifellos schon eingetreten war, ist es nicht verwunderlich, daß auch der Liquor bereits Zeichen von ,,Umbau" darbietet. Wir verzichten vorläufig auf spekulative Erörterungen, welcher Natur diese Veränderungen im Liquor sind und verweisen nur auf das vorher über einleitende Vorgänge zur Entzündung Gesagte. — Die Stärke der G.-R. in unseren primären Luesfällen bewegte sich in den Grenzen schwächerer Ausflockungsgrade, indem in der Regel Farbumschläge bis violett, gelegentlich auch bis blau eintraten, und zwar meist bei der Verdünnung 1/40 oder 1/80, gelegentlich auch noch bei 1/160. Überhaupt muß hier ganz allgemein gesagt werden, daß gelegentliche Überschreitungen der typischen Verdünnungszone, die ja bei 1/40—1/80 liegen soll, durchaus vorkommen.

Wir tragen keine Bedenken, diese positiven Goldsolbefunde bereits in einem so frühen Stadium der Lues für ungemein bedeutsam zu halten, in dem Sinne, daß eine entzündliche Affektion des Zentralnervensystems sich hier offenbar entweder anbahnt, oder daß jedenfalls die Gegenwart des syphilitischen Virus schon eine Wechselwirkung seitens des Zentralnervensystems herausgefordert hat, die in der Kolloidreaktion zum Ausdruck kommt.

Bei der Berücksichtigung der bisher vorliegenden Erfahrungen der G.-R. in der Literatur wollen wir, entsprechend unserem Material, unter dem die Neurolues nur einen relativ kleinen Raum einnimmt, hauptsächlich diejenigen zum Vergleich heranziehen, die sich auf ein größeres dermatologisches Luesmaterial stützen. Diese Auswahl ist um der Raumersparnis willen und auch deshalb angebracht, weil die reichen Ergebnisse, die mit der G.-R. von psychiatrisch-neurologischer Seite erzielt wurden und in den Arbeiten von *Eskuchen*, *Kafka*, *Stern* und *Poensgen*, *Weigeldt* und zahlreichen anderen Autoren vorliegen,



ziemlich eindeutig und sicher feststehen, während die Erfahrungen am mehr dermatologischen Material, wie wir in Übereinstimmung mit *Kyrle* annehmen, noch weiteren Ausbaues dringend bedürftig sind. — Sehen wir uns nun unter diesem Gesichtspunkt die Befunde anderer Autoren an, so finden wir zunächst bezüglich der Lues I eine gewisse Übereinstimmung unserer Resultate mit denen *Weigeldts*, der in 64% seiner Fälle, bemerkenswerterweise auch bei 5 seronegativen, eine positive G.-R. bis blau, meist bei 1/80, feststellte. — *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* führen 10 seronegative Primärfälle an, die in sämtlichen Reaktionen einschließlich G.-R. negativ waren. Unter 40 seropositiven Fällen dagegen waren nur 20=50% in allen Reaktionen negativ, während 19 Fälle positive G.-R. aufwiesen, und zwar größtenteils (in etwa 15 Fällen) als einzige Reaktion. Auch hier zeigt sich also ganz eindeutig, daß mit dem Beginn der allgemeinen Durchseuchung der Prozentsatz der positiven G.-R. enorm steigt, und daß sie in einem schon ebenfalls hohen Prozentsatz hier als einzige positive Reaktion im Liquor anzutreffen ist.

Betrachten wir nun die Goldsolreaktion bei der Sekundärlues. Unter 201 unbehandelten klinisch voll ausgebildeten Fällen war die G.-R. 160 mal positiv, und zwar 67 mal in Verbindung mit andern positiven Reaktionen (darunter 55 mal Pleocytose, 41 mal Globulinvermehrung, 17 mal positive Hämolysinreaktion, 36 mal positive Liquor-WaR., und zwar diese Reaktionen verschieden miteinander kombiniert) und 93 mal war die G.-R. die einzige positive Reaktion. Nur 41 = 20% unter den 201 Lues II-Fällen wiesen einen völlig negativen Befund auf. Diese Zahlenverhältnisse würden in gewissem Grade denjenigen Autoren recht geben, welche früher schon auf Grund der bisherigen Untersuchungsmethoden bei sekundärer Frühlues Liquorveränderungen in 80% der Fälle und darüber angenommen haben.

Das Verhalten bei 142 behandelten Lues II-Fällen ist durchaus ähnlich, davon haben 106 eine positive Goldsolkurve, und zwar 54 in Verbindung mit anderen Reaktionen (44 mal Pleocytose, 48 mal Globulinvermehrung, 20 mal positive Hämolysinreaktion und 42 mal positive Liquor-WaR., wiederum in verschiedenen Kombinationen miteinander), und 52 mal finden wir die G.-R. wieder als einzige positive Reaktion. Nur in 36 = 25% der Fälle fand sich ein völlig negativer Befund.

Die Stärke der G.-R. in diesem Stadium der Lues entspricht im allgemeinen schwächeren und mittleren Ausflockungsgraden in der typischen Verdünnungszone (40—80, gelegentlich bis 160), kann aber auch schon ganz extreme Formen in Gestalt der sogenannten Paralysenkurve erreichen, die wir bei 201 unbehandelten Fällen 9 mal, bei den 142 behandelten Fällen 8 mal fanden, und zwar immer in Verbindung mit stark positiven anderen Reaktionen (meist starke Pleocytose, stark

positiver Phase I und ebensolcher WaR., bei 4 Fällen auch starke Hämolysinreaktion). Wir haben niemals eine sogenannte Paralysenkurve isoliert als einzige positive Reaktion gesehen, während bei dem Kurventyp der typischen Lueszacke gelegentlich Ausflockungen von der Formel $40-80^{V}$, oder 80^{VI}, also recht erhebliche Ausflockungen, sehr wohl als einzige Erscheinung im Liquor anzutreffen sind, was man so deuten könnte, daß die Veränderungen in der Kolloidbeschaffenheit des Liquors schon ziemlich erheblich sein können, bevor die Erscheinungen der Entzündung überhaupt auf den Plan treten.

Dies kann man zum Teil auch den Befunden *Kyrles* und seiner Mitarbeiter bei der Lues II entnehmen, die, soweit sich das aus der Rubrizierung ihrer Untersuchungen ersehen läßt, offenbar auch recht häufig die G.-R. in verschiedensten Stärkegraden als einzige Reaktion konstatiert haben. Im übrigen erhoben sie ebenfalls in der großen Mehrzahl der Lues II-Fälle eine positive G.-R. als regelmäßigen Befund, und fast ausnahmslos dann, wenn andere Reaktionen ebenfalls positiv waren. *Kyrle* kann auf Grund des häufigen isolierten Vorkommens der G.-R. auch nicht umhin, der G.-R. eine gewisse Selbständigkeit gegenüber den anderen Reaktionen zuzuerkennen, und zwar betont er dies für alle Stadien der Lues, von den frühesten bis zu den ältesten. Die Tatsache, daß die G.-R. auch dann positiv sein kann, wenn klinische Nervensymptome oder pathologische Liquorbefunde fehlen, ist auch schon früheren Autoren aufgefallen, und sie wurde, soweit die Blut-WaR. dabei positiv war, als Ausdruck der allgemeinen luetischen Infektion gedeutet (*Eskuchen*) oder als letzte Spur einer im Sekundärstadium durchgemachten Meningitis, die in der Lymphocytose résiduaire und dem gelegentlichen Positivbleiben der *Nonne*schen Reaktion ein Seitenstück fände. Diese Erklärungsweise wird uns später noch beschäftigen; indessen sollen vorher noch unsere Befunde in den anderen Luesstadien besprochen werden.

Bei der Lues im Tertiärstadium war unter 20 unbehandelten Fällen, die sämtlich positive Blut-WaR. aufwiesen, 11 mal die G.-R. als einzige Reaktion positiv, 4 mal in Verbindung mit anderen Reaktionen, worunter sich einmal eine starke Pleocytose und 2 mal positive Liquor-WaR. finden, deren zugehörige Goldsolkurven den „Paralyse-Typ" zeigen; beide Fälle stellen übrigens tuberoulceröse Syphilide dar, die klinisch nicht den geringsten Anlaß boten, eine Affektion des Zentralnervensystems auch nur zu vermuten. Bei 23 behandelten Lues III-Fällen (mit 16 positiven WaR. im Blut) ergaben sich 19 positive Goldsolbefunde, davon 13 als einzige Erscheinung im Liquor, nur 6 in Verbindung mit Pleocytose bzw. Globulinvermehrung und WaR. Auch hier sind die 2 mal vorkommenden stärksten Ausflockungsgrade, die „Paralysenkurven", vergesellschaftet mit starker Pleocytose und positiver Liquor-



WaR. Besonders bemerkenswert ist noch, daß der eine Fall hiervon ein Gumma des Unterschenkels als einzige Erscheinung darbietet, der andere ist wieder ein tuberoserpiginöses Syphilid, beide ohne jedes klinische Symptom einer cerebralen Affektion.

Bei der Lues III bewegen sich die Ausflockungen des Goldsols in mittleren Stärkegraden und entsprechen etwa den Formeln 80^{IV}, $40-80^{IV}$, 80^{V}, gelegentlich auch $80-160^{IV}$ oder ähnlich. Zusammenfassend ergibt sich, daß unter insgesamt 46 Fällen von Lues III sich 34 mal eine positive G.-R. findet, davon 42 mal als einzige Reaktion, nur 10 mal in Verbindung mit einer oder mehreren anderen. Darunter wiederum finden wir vier komplette schwer pathologische Liquorbefunde, nämlich bei drei tuberoserpiginösen Syphiliden und einem Gumma des Unterschenkels, die keinerlei Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems darboten. Dies dürfte nota bene auch ein vollgültiger Beleg dafür sein, daß die Auffassung von *Nast*, der sich dahin ausspricht, daß das gummöse Tertiärstadium liquorgesund sei und daß es deshalb erstrebenswert wäre, den Körper rasch dem Tertiarismus zuzuführen, vollständig unzutreffend ist.

Man sieht jedenfalls, wie bei Verwendung der G.-R. die Zahlenwerte für die Liquorveränderungen auch bei der tertiären Lues sich erheblich nach oben verschieben, denn ohne Berücksichtigung der G.-R. würden wir unter insgesamt 43 Lues III-Fällen nur 10 positive Liquorbefunde erhoben haben, während sich durch Hinzuziehung der G.-R. 34 mal Veränderungen nachweisen lassen.

Das von *Kyrle* beigebrachte Material an gummöser Haut- und Schleimhautlues enthält unter 24 Fällen ebenfalls 16 mal positive G.-R., darunter, soweit ich sehe, etwa 7 mal als einzige Reaktion, die übrigen Male in Verbindung mit anderen Reaktionen; also auch hier erhöht sich der Prozentsatz der Liquorveränderungen durch die G.-R. um ein Beträchtliches.

Unbehandelte Lues latens-Fälle standen uns 19 zu Gebote, davon 8 lediglich mit positiver G.-R., 7 mit positiver G.-R. und noch einer oder mehreren anderen Reaktionen. Darunter fand sich 1 mal stärkster Ausflockungsgrad in Verbindung mit hochgradigem kompletten Liquorbefund; die zugehörige Patientin hatte außer seit $2^1/_2$ Jahren intermittierend auftretendem „Kopfsausen" klinisch keine objektiven Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems.

Über behandelte Lues latens-Fälle können wir in einer Anzahl von 65 berichten, wovon 51 positiven Goldsolbefund aufwiesen, und zwar 20 mal als isolierte Reaktion und 31 mal in Verbindung mit anderen; darunter finden wir 7 Paralysenkurven, die in klinischer Hinsicht, mit Ausnahme von 2 Patienten, die über Kopfschmerzen klagten, keinerlei objektiv nachweisbare Nervensymptome darboten.



Bei der Lues latens sehen wir also, daß unter insgesamt 84 Fällen, die übrigens nur 56 mal eine positive Blut-WaR. aufwiesen, die G.-R. 66 mal positiv ausfällt, und zwar 28 mal als einzige Reaktion gegenüber 38 Fällen, in denen die übrigen Reaktionen ebenfalls teilweise positiv sind. — Bei den Patienten mit negativer Blut-WaR. war die Lues klinisch sichergestellt, teils handelte es sich um erscheinungsfreie Mütter, die luetische Kinder geboren hatten, teils um solche, die dauernd abortierten, deren Männer eine sichere Lues hatten; andererseits um Männer, die früher irgendwelche Erscheinungen gehabt hatten, teils unzureichend, teils ausreichend behandelt waren, deren Blut aber noch Schwankungen im serologischen Befund aufwies, und ähnliches.

Bezüglich des Ausfalls der G.-R. bei der Lues latens sei gesagt, daß sie sich im Durchschnitt, abgesehen von den erwähnten 7 kompletten Ausflockungen, in mittleren Stärken, etwa bei 40^{IV} oder 80^{IV}, manchmal auch bei 80^{V} hält. Wir sahen außerdem häufiger eine Überschreitung der typischen Verdünnungszone, indem das Maximum der Ausflockung noch bis 160, gelegentlich bis 320 reichte. Man kann also feststellen, daß bei der Lues latens alle möglichen Formen der Goldsolkurven vorkommen können, und daß sich ein besonderer Kurventyp für das Latenzstadium nicht in Anspruch nehmen läßt, — eine Tatsache, die neuerdings auch von *Weigeldt* bestätigt wird.

Wenn schon bei der eben erörterten Lues latens, wo ausgesprochene Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems so gut wie vollständig fehlen, in einem überraschend *hohen* Prozentsatz sich eine positive G.-R. findet, so durfte erwartet werden, daß die klinisch ausgebildete Lues cerebrospinalis erst recht in der G.-R. ihren regelmäßigen Ausdruck finden würde. In der Tat befinden sich unter unseren 27 Fällen dieser Syphilisform 26 mit positiver G.-R., hier begreiflicherweise nur 5 mal als einzige positive Reaktion, da es sich ja um eine auch klinisch voll ausgebildete Erkrankung des Zentralnervensystems handelt, bei der es auch schon meist zur Pleocytose, Globulinvermehrung und positiver WaR. im Liquor gekommen ist. Im einzelnen liegen die Verhältnisse hier so, daß bei 2 unbehandelten Fällen (mit positiver Blut-WaR.) sich beidemal eine Paralysenkurve findet in Verbindung mit positiver Phase I und ebensolchem Liquor-WaR., einmal auch mit positiver Hämolysinreaktion, während die Pleocytose auffälligerweise in beiden Fällen fehlt. Auf die sehr merkwürdige Tatsache, daß stark positive serologische und chemische Befunde im Liquor ohne gleichzeitige Zellvermehrung bestehen können, werfen erst die neueren Befunde von *Königstein* und *Spiegel* einiges Licht, die durch pathologisch-anatomische Untersuchungen an Kindern, die öfter als Erwachsene bei positiver Liquor-WaR. einen Mangel an Pleocytose zeigen, die Neigung der meningealen Entzündung zur raschen Bindegewebsbildung festgestellt

haben und darin eine Erklärung für das Fehlen der Pleocytose erblicken. Sollte sich diese Beobachtung auch bei Erwachsenen bestätigen, so wäre dies von großer Bedeutung, weil dadurch die Einschätzung der Pleocytose als eines relativ passageren Symptoms, bzw. auch die fehlende Pleocytose eine wesentlich geringere Bewertung für die Beurteilung der zentralen Affektion erfahren müßte. *Königstein* und *Spiegel* heben dann auch die Tatsache hervor, daß der gleiche pathologisch-anatomische Prozeß im Liquor durch einen kompletten positiven Befund oder bloß durch einen positiven Nonne angezeigt werden kann, und daß die Rückkehr der Pleocytose zur Norm nach der Therapie nichts für die anatomische Ausheilung beweise, da solche Fälle noch deutliche Infiltration in den Meningen aufweisen können. — Nach solchen Erkenntnissen drängt sich einem auch die Schlußfolgerung auf, daß der Streit um die „Grenzziffer" der noch als pathologisch anzusehenden Zellzahl ziemlich müßig ist.

Bei 25 behandelten Fällen von cerebrospinaler Lues, wovon 13 positive WaR. im Blut aufwiesen, finden wir 24 mal stark positive G.-R., darunter 12 Paralysenkurven. Die vorhin schon erwähnten 5 Fälle, in denen die G.-R. isoliert positiv war, sind solche, wo früher noch die übrigen Reaktionen hochpositiv waren, die indessen im Laufe der Behandlung zur Norm zurückgingen, während die G.-R. positiv geblieben war. Wir werden auf diese Besonderheit noch später zu sprechen kommen.

Nur ein einziges Mal versagte anscheinend die G.-R. bei einem klinisch als Lues cerebrospinalis angesprochenen Falle. Es handelte sich um eine Patientin, die an „Ohrensausen" litt; auf Grund genauer otologischer Untersuchung war eine luetische Acusticuserkrankung diagnostiziert worden. Die Seroreaktion im Blut war zweifelhaft (auch bei Wiederholung), der Liquorbefund einschließlich der G.-R. völlig negativ. Von *Flesch* ist ein gleicher Fall von schwerer Acusticusstörung mit negativer WaR. und G.-R. mitgeteilt, den *Flesch* als Beispiel dafür anführt, daß man sich nicht unbedingt auf die G.-R. verlassen könne, weil vielleicht manche herdförmigen Prozesse durch Abkapselung (Adhäsionen) dem Nachweis durch die Liquoruntersuchung entgehen könnten. Man wird diese Möglichkeit wohl nicht von der Hand weisen können. Andererseits wäre auch an die Möglichkeit einer klinischen Fehldiagnose und an evtl. nichtluetische Ätiologie solcher Affektionen zu denken. — Wenn wir unseren entsprechenden Fall wegen der nicht sichergestellten Diagnose aus der Rubrik der cerebrospinalen Lues eliminieren, dann hätten wir unter den insgesamt 26 Fällen also 100% positive Ausfälle der G.-R.

Die Bereicherung der Liquordiagnostik durch die G.-R. wird indirekt besonders evident, wenn man die relativ große Zahl von völlig



negativen Liquorbefunden bei sicheren syphilogenen Cerebralaffektionen mit klinisch nachweisbaren Symptomen, wovon der Autor gleich 12 Fälle zusammenstellt, kennenlernt, die *Schäber ohne* Verwendung der G.-R. beobachtet hat. Wir sind nicht einen Augenblick im Zweifel darüber, daß *Schäber* nur zu ganz wenigen völlig negativen Liquorbefunden bei seinen Fällen gekommen wäre, wenn er bei seinen Liquoruntersuchungen die G.-R. mit hinzugezogen hätte.

Der Stärkegrad der G.-R. neigt bei der Lues cerebrospinalis in auffallendem Maße zu den extremsten Ausflockungen, sehen wir doch zu 50% Paralysenkurven darunter. Darin liegt, da in unseren Fällen von klinischer Paralyse nicht die Rede sein konnte, besonders deutlich die Tatsache zutage, daß die sog. „Paralysenkurve" durchaus nicht auf den Bezirk der ausgebildeten Paralyse beschränkt ist, was ja auch schon aus dem nicht gerade seltenen Vorkommen dieses Ausflockungstyps bei allen anderen Luesstadien (ausgenommen die Primärlues) hervorging, sondern daß sie, wie man allgemein wird sagen dürfen, überall dort sich findet, wo ein luetischer Entzündungsprozeß im Zentralnervensystem besonders starke Grade erreicht. Dies wird man um so eher behaupten können, als sich diese Paralysenkurve *immer*, gleichgültig in welchem Luesstadium wir ihr begegnen, vergesellschaftet findet mit stark positiven anderen Liquorreaktionen, also den Anzeichen eines voll entwickelten Entzündungszustandes. Deshalb besteht die Bezeichnung „Paralysenkurve", wie auch neuerdings *Weigeldt* hervorhob, sicherlich nicht zu Recht, ihre Beibehaltung ist aber deshalb ganz wünschenswert, weil sie sich allgemein eingebürgert hat und jeder sofort weiß, welcher Kurventyp darunter verstanden wird. Auch von den anderen Autoren, wie *Flesch*, *Neufeld*, *Stern* und *Poensgen*, *Kyrle*, *Brandt* und *Mras*, *Weigeldt* und anderen ist die Paralysenkurve bereits in früheren Luesstadien als der Paralyse festgestellt worden, so daß sie als pathognomisches Zeichen für Paralyse unter keinen Umständen gelten kann.

Im übrigen wäre noch zu sagen, daß die Ausflockungen bei der Lues cerebrospinalis nur ganz ausnahmsweise sich auf die schwächeren und schwächsten Grade beschränken, es ist vielmehr die Regel, daß mindestens die Farbumschläge bis Blau oder Hellblau, häufig auch bis Weiß bei 40, 80 oder manchmal 160 erreicht werden.

Wir wenden uns nun zur Behandlung der Frage, wie sich die G.-R. bei der Lues congenita verhält. — Es ist in neuester Zeit erst wieder von *Breuer* die Frage aufgeworfen worden, ob bei der Lues congenita eine besondere Empfänglichkeit des Zentralnervensystems für luetische Affektionen festzustellen ist. Da sind zunächst die Liquorbefunde von *Breuer* sehr bemerkenswert, die besagen, daß in frischen Fällen von Säuglingssyphilis und bei behandelten Säuglingen niemals eine Druckerhöhung, Eiweiß- oder Zellvermehrung festzustellen war, daß ferner



auch die Mastixreaktion stets negativ war. Die Untersuchungen an älteren Kindern ergaben ihm ein ganz anderes Bild. An seinem Material von 42 älteren Kindern fand sich nur in einigen Fällen von Pupillenstarre, die 9,5% ausmachten, ein klinischer Hinweis auf Nervenstörungen. Demgegenüber wiesen jedoch 30 Kinder = 73,2% einen krankhaften Liquor auf, während nur in 11 Fällen = 26,8% der Liquor als ganz normal bezeichnet werden konnte. Es ist sehr zu beachten, daß unter den positiven Liquorbefunden die Mastixreaktion, also wieder eine kolloidale Reaktion, mit 46,3% am häufigsten positiv war; allerdings war der Liquordruck sogar in 68,3% gesteigert, aber wir sind nach früheren Erfahrungen geneigt, der Drucksteigerung für die feinere Liquordiagnostik keine besondere Bedeutung zuzuerkennen, da die Druckverhältnisse in zu weiten Grenzen schwanken und auch von rein äußeren Bedingungen bei der Liquorentnahme zu stark abhängig sind. Von der Druckerhöhung abgesehen, findet sich also bei *Breuer* eine deutliche Überlegenheit der Kolloidreaktion, und auch *Eskuchen* bemerkt in seinem Buch über die Lumbalpunktion, daß bei Lues congenita, die auch in Fällen mit klinischen Nervensymptomen überhaupt nur geringe pathologische Liquorbefunde darbiete, eine Kolloidreaktion, nämlich die Goldreaktion, noch am ehesten eine luetische Reaktion auch im sonst negativen Liquor anzeige. Dieses uncharakteristische Verhalten des Liquors bei Kindern mit Lues congenita könnte auch in gewissem Grade durch die Untersuchungsbefunde von *Königstein* und *Spiegel* erklärt werden, die bei Säuglingen zwar eine Infiltration des Subarachnoidalraumes mit kleinen und großen Rundzellen, in einem Teil der Fälle aber auch die Tatsache feststellten, daß die Infiltratbildung fast ganz von einer Bindegewebswucherung ersetzt war.

Wenn wir uns unsere eigenen 12 unbehandelten und 16 behandelten Fälle von kongenitaler Lues daraufhin ansehen, so finden wir ebenfalls eine ganz augenfällige Überlegenheit der G.-R. über die anderen Reaktionen. Die 12 unbehandelten Fälle, in denen 7 mal eine positive Blut-WaR. vorlag, ergaben 9 positive G.-R., darunter 7 mal als einzige Reaktion, nur 2 mal in Verbindung mit Phase I bzw. positiver Liquor-WaR., übrigens in diesen mit Fehlen aller klinischen Erscheinungen und negativer Blut-WaR. Von den anderen 7 Kindern hatten nur 4 irgendein kongenital-luetisches Stigma, wie Säbelscheidenbeine, Keratitis parenchymatosa, Hutchinson-Zähne, Taubheit.

Unter 16 behandelten Kindern, von denen 10 im Blut positive WaR. aufweisen, fanden wir durchweg eine positive G.-R., darunter 9 mal als einzige Reaktion, nur 7 mal in Verbindung mit anderen Reaktionen, unter denen in 3 Fällen ein hochgradig, pathologischer kompletter Liquorbefund mit hoher Lymphocytose, Phase I, Hämolysinreaktion und WaR. vorlag; hier erreichte auch die G.-R. den stärksten Aus-



flockungsgrad, die Paralysenkurve. Es handelte sich um hochgradige Imbezillität bzw. beginnende juvenile Paralyse. Unter den 9 Kindern, die als einzigen Befund im Liquor eine positive G.-R. aufwiesen, waren 5 mit irgendeinem kongenital-luetischen Symptom behaftet, bei den anderen 4 waren keine Erscheinungen vorhanden, die Diagnose aber früher durch positive WaR. im Blute sichergestellt.

Zusammengefaßt ergibt sich also für unser Material von Lues congenita, daß unter insgesamt 28 Fällen 25 mal eine positive G.-R. vorlag, und zwar 16 mal als einziges Phänomen, 9 mal kombiniert mit anderen Reaktionen.

Die von uns untersuchten Fälle von metaluetisehen Erkrankungen sind bei der Art des meist frühere Luesstadien betreffenden Krankenmaterials unserer Klinik naturgemäß nur gering an Zahl. Gerade für das Tabes-Paralysematerial hat aber die G.-R. eine so vielfache Bearbeitung erfahren, daß ihr Verhalten dabei als ziemlich geklärt anzusehen ist. — Anfangs knüpfte sich an die G.-R. die Erwartung, daß sie für die luetische Infektion spezifisch sei (*Eicke*) und daß sie nicht nur die Abgrenzung luetischer Erkrankungen des Zentralnervensystems von denen anderer Natur gestatten, sondern auch eine Differenzierung der verschiedenen luetischen Krankheitsbilder des Zentralnervensystems untereinander möglich machen würde. Es dürfte bekannt sein, daß diese Erwartung sich nicht oder vielmehr nur zum Teil erfüllt hat, da einerseits auch nichtluetische Erkrankungen, wie wir nachher noch sehen werden, luesähnliche Ausflockungen ergeben können (wie z. B. multiple Sklerose) und andererseits die luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems alle Übergänge der Goldsolkurven untereinander zeigen können und durchaus nicht auf Grund der Kurvenform mit Sicherheit in ihren verschiedenen klinisch mehr oder minder scharf umgrenzten Krankheitsbildern auseinanderzuhalten sind, wie aus den Arbeiten von *Eskuchen*, *Eicke*, *Flesch*, *Glaser*, *Neufeld*, *Stern* und *Poensgen* und anderen Autoren hervorgeht.

Soweit uns metaluetisches Material zur Verfügung stand, fügt es sich in den Rahmen dessen ein, was von psychiatrisch-neurologischer Seite bezüglich des Verhaltens der G.-R. festgestellt worden ist. Alle unsere 12 Tabesfälle (3 unbehandelte und 9 behandelte) wiesen sämtlich eine positive G.-R. auf, und zwar hielt sich dieselbe durchaus nicht nur in den Grenzen der von *Eskuchen* für Tabes als charakteristisch angenommenen Ausflockungszone von „$^1/_{40}-^1/_{80}$ — blauweiß)“, sondern wir beobachteten sowohl gewöhnliche Lueszacken, das heißt also Ausflockungen schwächerer Art 40^{II} oder 40^{III} bzw. $40-80^{II-III}$, sondern alle möglichen Übergänge über die bei Lues cerebrospinalis sich findenden stärkeren Ausflockungsgrade bis zu den stärksten, überwiegend bei Paralyse vorkommenden, die wir 4 mal bei unseren Fällen sahen,



und zwar immer in Verbindung mit auch anderweitig positivem Liquorbefund. *Eskuchen* bemerkt, daß die Übergänge von der „tabischen" zur „paralytischen" Kurve durchaus fließende seien, analog den klinischen Beobachtungen, und auch andere Autoren (*Flesch*, *Stern* und *Poensgen* und andere) stimmen mit uns darin überein, daß es eine für Tabes charakteristische Kurve nicht gibt. — Bemerkenswert ist es, daß auch bei der Tabes 2 mal die G.-R. als einzige positive Reaktion auftritt, und zwar beidemal in Fällen klinisch einwandfreier Tabes, deren zwar schwächere aber einwandfrei pathologische Kurven in den Formeln 160^{II-III} und 80^{IV} sich ausdrücken. Gegenüber dem im allgemeinen regelmäßig positiven Ausfall der G.-R. bei der Tabes fallen Mitteilungen wie die von *Eskuchen* besonders auf, der in seltenen Fällen bei klinisch sichergestellter Tabes ein Versagen der G.-R. beobachtete, oder solche von *Stern* und *Poensgen*, die ebenfalls bei unbehandelten oder unzureichend behandelten Tabesfällen negative G.-R. sahen. Es scheint, daß die Annahme von *Stern* und *Poensgen*, daß es sich hier um stationär gewordene, hinsichtlich der entzündlichen Vorgänge rückgebildete Formen handelt, das Richtige trifft.

Unsere 5 Paralysefälle zeigten durchweg die typische Paralysenkurve im Verein mit auch sonst voll entwickeltem pathologischen Liquorbefund. Da von psychiatrischer Seite ausreichende Erfahrungen darüber vorliegen, daß bei Paralyse die nach ihr benannte Kurvenform einen regelmäßigen Befund bildet, so darf man sich wohl der Formulierung *Eskuchens* anschließen, daß zur Paralyse immer eine „paralytische" Goldsolkurve gehört und daß nur „tabische" Kurven bzw. irgendwelche anderen Kurvenformen, wie wir statt dessen in Anbetracht des Fehlens einer bestimmten Tabeskurve lieber sagen möchten, das Bestehen einer Paralyse unwahrscheinlich machen.

Bei der Besprechung der verschiedenen Phasen der Lues hinsichtlich ihres Verhaltens in der G.-R. haben wir stets mit besonderer Betonung hervorgehoben, daß bei unseren Untersuchungen ein ganz beträchtlicher Teil der Fälle die G.-R. als einzige positive Reaktion aufweist. Für die Anfangsstadien könnte das häufige alleinige Vorkommen der G.-R. dadurch erklärt werden, daß die G.-R. als die empfindlichste aller bisherigen Reaktionen eben schon ganz früh die entzündlichen Prozesse anzeigt, wenn die anderen Reaktionen noch nicht in Erscheinung treten, und daß sie gewissermaßen nur der schnellere Vorläufer der anderen Reaktionen, im besonderen der Globulinreaktionen sei. Diese Erklärungsmöglichkeit zieht auch *Kyrle* bei seinen an einem umfangreichen Material gewonnenen Beobachtungen über die G.-R. in Betracht, lehnt sie aber schließlich ab im Hinblick auf die zweifellos bestehende Selbständigkeit der G.-R. auch in alten Luesstadien, wo, nach *Kyrle*, der Liquor im allgemeinen eine Veränderung im Sinne eines

stärkeren Positivwerdens nicht mehr erleidet, wo deshalb die positive G.-R. auch nicht als Vorläufer der Globulinvermehrung angesehen werden könne. Wir lassen dahingestellt, ob *Kyrles* Anschauung von der relativen Unveränderlichkeit des Liquors bei der Spätlues allgemeine Gültigkeit beanspruchen kann, zumal von anderer Seite (z. B. *Dreyfus*) auf Grund nicht weniger reicher Erfahrungen dieser Auffassung widersprochen wird. Darin stimmen wir jedenfalls mit *Kyrle* überein, daß G.-R. und Globulinvermehrung, wenigstens soweit sich dieselbe in den bisher zur Verfügung stehenden Globulinreaktionen ausdrückt, nicht notwendig zusammengehören; denn wir fanden, wie *Kyrle*, gelegentlich Fälle, die zwar schwach positive Phase I, aber negative G.-R. zeigten. Da solche Fälle aber äußerst selten sind und die Möglichkeit von technischen Versuchsfehlern nicht außer Zweifel steht, möchten wir gerade diesen Beobachtungen kein besonderes Gewicht für die Beurteilung des Verhältnisses von G.-R. und Globulinreaktionen zueinander beilegen.

Auf Grund unserer früher entwickelten Ansicht, daß möglicherweise die G.-R. nur der Ausdruck von Stabilitätsänderungen gewisser Eiweißkolloide des Liquors ist, die sich infolge der Einwirkung des luetischen Virus als einleitende Vorgänge vor den pathologisch-anatomisch charakterisierten Entzündungsprozessen vollziehen, halten auch wir eine Unabhängigkeit der G.-R. von der Globulinvermehrung und von den anderen pathologischen Liquorreaktionen für durchaus möglich, allerdings nur in gewissen Grenzen, nämlich so lange, wie der Erkrankungsvorgang nicht so weit fortgeschritten ist, daß die Gefäßwände für Globuline in stärkerem Maße durchgängig werden. Dann freilich ändern sich die Mischungsverhältnisse der Eiweißkörper — von ihrer quantitativen Vermehrung ganz abgesehen —, von denen ja *Lange* bereits nachgewiesen hat, daß sie für den Charakter der Goldsolausflockung von größter Bedeutung sind, wohl so wesentlich, daß davon auch der Ausfall der G.-R. weitgehend abhängig werden muß. Diese Abhängigkeit der G.-R. vom Mischungsverhältnis ist nach *Langes* Versuchen wohl als erwiesen anzusehen, der bei stets sich gleichbleibender Gesamteiweißmenge Nutrose und Albumose in verschiedenem Verhältnis miteinander mischte und dadurch das Maximum der Goldsolausflockung an jede beliebige Stelle der Verdünnungszonen hinverlegen konnte. Deshalb kann man wohl, wie auch Kyrle tut, nur von einer relativen Unabhängigkeit der G.-R. von den Globulinen reden. — In einem bedingten Abhängigkeitsverhältnis steht die G.-R. auch zur WaR., indem bei positiver WaR. auch die G.-R. immer ausgesprochen positiv ist, während umgekehrt die WaR. dauernd fehlen kann, wenn die G.-R. als regelmäßig positiv befunden wird. Dieses Verhalten bildet nach unseren Beobachtungen so sehr die Regel, daß uns gegenteiligen Befunden anderer Autoren gegenüber, in denen angeblich ein positiver Liquor-

WaR. sich mit einer negativen G.-R. kombinierte, die Vermutung nicht verläßt, daß hier unspezifische Hemmungen vorlagen, vielleicht durch Verwendung aktiven anstatt inaktivierten Liquors (vgl. *Lesser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 131).

Die Frage nach der Substanz des Liquors, welche die Ausflockung des Goldsols verursacht, ist so alt wie die Reaktion selbst und ist außer von *Lange*, der in Albumosen und Deuteroalbumosen die ausflockenden Körper vermutete, noch von anderen Autoren diskutiert worden, unter denen wir besonders *Neufeld* nennen, der wegen der hochgradigen Empfindlichkeit der Reaktion die Ansicht vertritt, daß es sich um einen durch Fermente bedingten Vorgang handeln müsse, wahrscheinlich um eine Thrombin-Antithrombinreaktion. *Neufeld* glaubt auch in normalem Serum das Vorhandensein einer auf Goldsol fällend wirkenden Substanz nachgewiesen zu haben, die erst in ganz starken Verdünnungen in Erscheinung tritt, da sie in stärkerer Serumkonzentration durch andere Körper in ihrer Wirkung gehemmt wird. Der Autor nimmt an, daß es sich um das normalerweise im Blut vorkommende Fibrinferment handelt, das unter pathologischen Bedingungen, und zwar bei der Syphilis in besonders charakteristischer Weise, ähnlich wie das Hämolysin der *Weil-Kafka*schen Hämolysinreaktion in den Liquor übertritt.

Einen luetischen Immunkörper als Ursache der G.-R. nimmt *Spät* an, der experimentell die wirksame Substanz aus dem Liquor und auch aus dem Luetikerblut zu isolieren versuchte. Da die Versuche technisch anfechtbar und in ihren Resultaten nicht eindeutig sind, sollen sie hier nicht weiter erörtert werden. Jedenfalls glaubte der Autor in seinen Versuchen Anhaltspunkte dafür gefunden zu haben, daß ein luetischer Immunkörper für die G.-R. verantwortlich sei. Eine Stütze für seine Anschauung sieht *Spät* auch darin, daß die G.-R. bei der Paralyse am stärksten ausfiele. Die neuere Paralyseforschung hat es aber wahrscheinlich gemacht, daß gerade ein Mangel an Immunstoffen für die Paralyse charakteristisch und daher die schrankenlose Ausbreitung der Spirochäten im Gehirn zu erklären sei. Danach müßte also das Umgekehrte zu erwarten und die G.-R. bei der Paralyse eher schwächer als in anderen Luesstadien sein, wenn *Späts* Anschauung zutreffend wäre. Es scheint deshalb durchaus unwahrscheinlich, daß *Späts* Bewertung der Rolle der Immunkörper bei der G.-R. das Richtige trifft. — Die Auffassung der G.-R. als einer Immunkörperreaktion finden wir übrigens noch von *Zaloziecki* vertreten.

Neuerdings tritt *Reitstötter* der Auffassung entgegen, daß es Globuline seien, die die Ausflockung des Goldsols bewirken, von denen er im Gegenteil feststellt, daß sie eine sehr starke Schutzwirkung auf das Goldsol ausüben, und zwar am stärksten die Euglobuline, d. h. diejenigen, die in reinem, elektrolytfreien Wasser völlig unlöslich sind. In dieser Frak-



tion ist aber andererseits, wie schon *Schulz* und *Zsigmondy* vermuteten, ein bisher noch nicht näher bestimmter Körper enthalten, der auf Goldsol nicht schützend, sondern fällend wirkt, in seiner Wirkung aber wegen seiner äußerst geringen Menge von den anderen in der Überzahl vorhandenen schützenden Euglobuline normalerweise vollständig verdeckt wird. Ähnliche Verhältnisse liegen vielleicht im normalen Liquor vor, wo die schützenden Euglobuline überwiegen. Da nun bei der pathologischen Eiweißvermehrung im Liquor cerebrospinalis ebenfalls in der Hauptsache Globuline entstehen, so müßten dieselben besonders auf ihren Euglobulingehalt untersucht werden, um den das Goldsol fällenden Körper zu isolieren. Dieser Vorschlag *Reitstötters* dürfte freilich wohl bei den geringen Mengen, die dem Untersucher bei derartigen Liquoruntersuchungen leider nur zur Verfügung stehen, auf ganz bedeutende Schwierigkeiten stoßen. In Hinblick auf die von *Spät* und *Zaloziecki* angenommene Möglichkeit, daß Immunkörper die fällenden Eiweißsubstanzen seien, interessiert hier vielleicht noch das Ergebnis von *Reitstötters* Untersuchungen, die darauf ausgingen, die Goldzahl zur Unterscheidung von normalem und antikörperhaltigem Serum nutzbar zu machen, aber zu einem negativen Resultat führten, da sich für verschiedene Antikörper keine charakteristische Größe der Goldzahl feststellen ließ.

Während es einerseits an Beweisen dafür, daß spezifisch-luetische Immunkörper für die Ausflockung des Goldsols verantwortlich sind, durchaus fehlt, gibt es andererseits manche Erscheinungen, die indirekt das Gegenteil bezeugen, daß die G.-R. nämlich eine unspezifische Reaktion ist. Hierhin gehört die jetzt wohl allgemein anerkannte Tatsache, daß auch bei nichtluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems die gleichen Ausflockungen vorkommen können wie bei luetischen, z. B. der häufige positive Ausfall der G.-R. bei der multiplen Sklerose, über die eine größere Reihe von meist übereinstimmenden Angaben vorliegen (*de Crinis* und *Frank*, *Eskuchen*, *Moore*, *Stern* und *Poensgen* u. a.). Unter unserem eigenen Material befinden sich ebenfalls 3 Fälle von multipler Sklerose, die einmal bei 80^{IV-V}, die beiden anderen bei 160^{V}, also ziemlich stark ausflockten. — Bei Tumoren des Zentralnervensystems ist ebenfalls öfter positive G.-R. beschrieben worden. Die häufigsten diesbezüglichen Befunde bringt *Weigeldt*, der unter 9 Fällen von Tumor cerebri 7 mal positive G.-R. und bei 8 Fällen von Tumoren und Caries mit Kompression des Rückenmarks durchweg und teilweise sehr starke Ausflockungen beobachtete, die mehrfach bis $^1/_{160}$—$^1/_{320}$ blauweiß und noch darüber hinaus reichten.

Sehr merkwürdig sind die Ausflockungen, die bei einem gewissen Prozentsatz von Epilepsiefällen (*Flesch*, *Oetiker*, *Stern* und *Poensgen*, *Weigeldt*) beobachtet wurden, oder bei Ischias, Pyelitis, Eklampsie,

Erkrankungen, bei denen wir im allgemeinen doch sonst keine positiven Liquorbefunde kennen. Hier fällt natürlich eine Deutung der positiven G.-R. schwer. Ähnlich geht es uns mit einigen unserer eigenen Kontrolluntersuchungen, bei denen wir zweifellose Ausflockungen feststellten. Wir fanden unter 10 Dermatosen (3 Ekzem, 2 Herpes zoster, 1 Erythem. exsudat. multif., 2 Hermatitis herpetiform., 1 Psoriasis, 1 Exanthem) einmal eine Ausflockung von 320^{III} bei einer Dermatitis herpetiformis. Von 2 Fällen sehr schwerer Tuberculosis cutis colliquativa flockte einer bei $40-160^{II}$ aus. Ebenso zeigten von 6 hochgradigen Lupus vulgaris-Fällen 3 deutliche Ausflockungen bei 160^{II} bzw. 80^{III}. Ein sehr ausgebreiteter später letal ausgehender Lupus erythematodes acutus des Gesichts und der Brust, der 2 mal lumbalpunktiert wurde, zeigte bei der ersten Punktion keinen Befund; erst bei der zweiten Punktion, die in schwer fieberhaftem Zustande des Patienten nach hinzugetretener Otitis media purulenta vorgenommen wurde, fand sich eine Ausflockung bei $80-160^{II}$. Es muß in diesem Falle mindestens mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch der otitische Prozeß als fernwirkende Ursache für die Ausflockung in Frage kommt, obwohl, wie die Sektion ergab, anscheinend keine Infektion der Meningen von der Otitis aus stattgefunden hatte. Es könnte aber auch der Lupus erythematodes, der, bevor er in das Stadium der akuten Exacerbation trat, schon monatelang bestanden hatte, die positive G.-R. veranlaßt haben, denn es scheint bei chronischen Dermatosen (siehe Dermatitis herpetiformis und Lupus vulgaris) nicht selten vorzukommen, daß die Meningen in einer uns noch nicht näher bekannten Form irritativ beteiligt sind. In unseren Fällen dieser Art waren zwar sonst alle anderen Reaktionen negativ, aber wir wissen, daß bei nichtluetischen Erkrankungen irritative Vorgänge an den Meningen sogar durch recht erhebliche Pleocytosebefunde sicher festgestellt sind. So zitiert *Stern* eine Beobachtung von *Markus* über eine Pleocytose von 1600 Zellen im Liquor bei einem Ulcus molle mit eingeschmolzenem Bubo. Hierher gehören auch die Feststellungen *Henkels*, der bei Gonorrhöe, Parotitis epidemica und verschiedenen anderen Infektionskrankheiten Lymphocytose im Liquor beobachtete. Es ist deshalb nicht weiter erstaunlich, wenn auch die G.-R., in der wir, ganz allgemein ausgedrückt, das feinste Reagens auf beginnende Reizungszustände sehen, denen irgendein Virus zugrunde liegt, gelegentlich auch bei anderen als luetischen Erkrankungen in den von der Lues her bekannten Ausflockungstypen angetroffen wird, wie sich das etwa auch bei der Encephalitis epidemica gezeigt hat, bei der *Stern* und *Poensgen* alle luetischen Ausflockungstypen, von der gewöhnlichen Lueszacke bis zur kompletten Paralysenkurve beobachtet haben. Dasselbe scheint auch für die zum Unterschied von den bisher besprochenen Erkrankungen erst in weit höheren Verdünnungszonen aus-



flockenden Liquores der Meningitis tuberculosa bzw. der akuten eitrigen Meningitiden zu gelten, die, soweit wir das — eigenes Beobachtungsmaterial steht uns für diesen Krankheitsbereich leider nicht zu Gebote — der Literatur *Stern* und *Poensgen*, *Mras* und *Brandt* u. a.) entnehmen, ebenfalls keinen spezifischen Kurvencharakter für sich allein in Anspruch nehmen können. — Man wird deshalb der Formulierung, die *Eicke* seiner Bewertung der G.-R. gibt, nur mit gewisser Einschränkung beipflichten können, wenn er nämlich sagt, die G.-R. gebe mit einem Schlage Auskunft 1. ob der Liquor normal ist, 2. ob er entzündlich syphilitisch, 3. ob er entzündlich *nicht* syphilitisch ist. Uns scheint nur der erste Punkt ohne weitere Diskussion annehmbar, während man bezüglich des zweiten und dritten unseres Erachtens mit Bestimmtheit nur sagen kann, daß die positive G.-R. einen pathologischen Vorgang im Zentralnervensystem anzeigt, daß man aber auch aus „luetischen" Kurvenformen nicht absolut sicher — außer wenn noch andere luetische Symptome vorliegen — darauf schließen soll, daß ein syphilitischer Prozeß vorliegt. Es mag aber immerhin möglich sein, daß vielleicht aus den ganz weit rechts in den höchsten Verdünnungen ausflockenden Kurven mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgesagt werden kann, daß sie *nicht* syphilitischer Natur sind, da sie bei der Lues nicht angetroffen werden, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen.

Obwohl es demnach ziemlich eindeutig feststehen dürfte, daß die G.-R. in keiner Weise eine für Lues spezifische Reaktion ist, so tut das doch ihrem hohen Werte für die Luesdiagnostik wenig Abbruch. Wir werden zwar im allgemeinen auf die G.-R. allein keine Nerven-Luesdiagnose aufbauen dürfen. Andererseits ist es aber von höchster Bedeutung, wenn wir bei Patienten, deren Syphilis wir aus klinischen Erscheinungen in der Gegenwart oder Vergangenheit sicher festgestellt haben, durch eine positive G.-R. (evtl. trotz Fehlens aller sonstigen pathologischen Liquorreaktionen) darüber unterrichtet werden, daß der Zustand des Zentralnervensystems nicht normal ist. Man braucht in der Bewertung der G.-R. nicht so weit zu gehen, wie z. B. *Weigeldt*, der in der positiven G.-R. immer einen strikten Beweis für einen am Zentralnervensystem sich abspielenden pathologisch-anatomischen Prozeß sieht, d. h. wohl einen solchen, der im Gewebe bereits pathologisch-anatomische Veränderungen hervorgerufen hat. Wir sind zwar auch überzeugt, daß beim Vorhandensein solcher die positive G.-R. niemals fehlt, halten aber umgekehrt die Annahme nicht für erforderlich, daß zu jeder positiven G.-R., besonders in schwächeren Ausflockungsgraden, auch pathologisch-anatomische Veränderungen notwendig hinzugehören. Das häufige rein passagere Vorkommen der G.-R. in den frühen Luesstadien, ferner das nicht gerade seltene Vorkommen der G.-R. bei Dermatosen, Infektionskrankheiten usw. nötigen unseres

Erachtens mindestens für die geringeren Ausflockungsgrade zu einer weniger schwerwiegenden Deutung der G.-R. In diesen Stadien wollen wir die G.-R. nur als Indikator dafür ansehen, daß der Zustand der Liquorkolloide unter der Einwirkung einer (gegebenenfalls syphilitischen) Noxe abgeändert ist, ein Phänomen, dem wir aber auch bei Fehlen sonstiger pathologischer Befunde, bei klinisch gesicherter Lues, höchste Aufmerksamkeit schenken müssen, weil höchst wichtige Beobachtungen darüber vorliegen, daß sich zu dem Goldsolbefund später noch andere positive Reaktionen bis zu einem komplett pathologischen luetischen Liquorbilde hinzugesellen können. *Kyrle* hat über derartige Beobachtungen berichtet, und wir können aus unserem eigenen Material ganz ähnliche Erfahrungen mitteilen, für die folgendes Beispiel erbracht werden möge.

Hulda E., 27 Jahre, aufgenommen 1. IX. 1920 mit mikropapulösem Exanthem. Polyscleradenitis, Blut-WaR. +, subjektiv und objektiv keine Nervenerscheinungen, Lumbalbefund: Lymphocytose: 25/3. Nonne-, Weichbrodt-, Braun-Husler-, Liqu.-WaR. —, G.-R. 80^{II}. Nur die G.-R. weist also einen deutlich pathologischen Befund auf. Pat. erhielt 4 mal je 0,3 Salv.-Natr. innerhalb 2 Tagen (nach *Scholtz*) und wird zur ambulanten Hg-Behandlung ihrem Hausarzt überwiesen. Der Weisung in 4 Wochen zur Fortsetzung der Salvarsanbehandlung wiederzukommen, leistet sie keine Folge, sondern erscheint erst nach $^1/_4$ Jahr wieder mit Klagen über Kopfschmerzen. Sofortige Lumbalpunktion ergibt folgenden Befund: Lympho. 1788/3, Nonne ++, Weichbrodt +, Braun-Husler +, Liquor WaR. 0,1 +, G.-R. 10—80^{VI}, also eine sehr starke Ausflockung, die den Paralysentyp erreicht. Die klinisch neurologische Untersuchung ergab als einziges objektives Symtom „verschwommene Optici" = beginnende Neuritis (?).

Wenn wir annehmen, daß die G.-R. uns zunächst bei der Lues nur die Gegenwart des Virus im Zentralnervensystem bzw. seine abändernde Wirkung auf die Kolloide anzeigt, dann muß erwartet werden, daß bei wirksamer antisyphilitischer Behandlung mit der völligen Eliminierung des syphilitischen Virus aus dem Körper bzw. Zentralnervensystem auch eine vorher positive G.-R. wieder negativ wird. Dies ist nun in der Tat der Fall, wie sich aus vielen Fällen ersehen läßt, für die in folgendem nur ein Beispiel erbracht sei:

Dora L., wird aufgenommen mit Primäraffekt der Lippe, Scleradenitis cervicalis et inguinalis, makulopapulös. Exanthem, Angina specifica, Blut-WaR. +. Lumbalbefund: Lympho. 6/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. —, G.-R. 80^{III}. Also bei Fehlen aller sonstigen Veränderungen eine typische Lueszacke, wie sie bei frischer Sekundärlues sich als isoliertes Phänomen häufig findet, was wir als Symptom dafür anzusehen berechtigt sind, daß im Zentralnervensystem trotz negativer sonstiger Reaktionen keine normalen Verhältnisse mehr bestehen. — Pat. macht im Laufe eines Jahres eine sehr intensive kombinierte Behandlung durch, bestehend aus zwei vollständigen Hg-Salvarsankuren. $1^1/_4$ Jahr nach der Infektion wegen Heiratsabsicht erneute Lumbalpunktion: Lympho. 0, Nonne —, Weichbrodt —, Braun-Husler —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, Goldsolkurve völlig negativ. Seroreaktion im Blut schon seit $^3/_4$ Jahren dauernd negativ. Wir tragen kein Bedenken, anzunehmen, daß die Patientin von ihrer Lues befreit und auch



das Zentralnervensystem völlig in Ordnung ist. Solche vollständige Rückkehr der Goldsolkurve zur Norm sahen wir sehr häufig.

Demgegenüber gibt es Fälle, bei denen die Goldsolkurve trotz intensiver antisyphilitischer Behandlung keinerlei Neigung zur Rückbildung zeigt, sondern manchmal sogar an Intensität der Ausflockung zunimmt. Hier kann man der Annahme nicht aus dem Wege gehen, daß die Eliminierung des luetischen Virus durch die Therapie nicht vollständig gelungen ist, daß die Krankheitsursache also noch fortbesteht und ganz allmählich latent weiterwirkt. Es wäre von höchstem Wert, in diesem Stadium durch den Tierversuch den Nachweis zu erbringen, ob noch Spirochäten im Liquor vorhanden sind. Aber wenn auch dieser Nachweis noch nicht erbracht ist, so werden wir auf Grund klinischer Erfahrungen gut daran tun, eine derartige persistierende G.-R. immer, auch bei negativem sonstigen klinischen Liquorbefund, als ein höchst beachtliches Warnungssignal dafür anzusehen, daß die Lues im Zentralnervensystem „wohl schläft, aber nicht gestorben ist". Denn hier lehren uns ja zahlreiche Erfahrungen, daß das Negativsein der *Nonne*schen vier Reaktionen durchaus keine Heilung garantiert, und hier wird uns vielleicht in Zukunft die positiv bleibende G.-R. davor bewahren, uns vorzeitig dem täuschenden Glauben an das Erloschensein des syphilitischen Prozesses hinzugeben. Dies könnte etwa für nachstehend mitgeteilten Fall zutreffen, in dem wir gerade mit Rücksicht auf die hartnäckig persistierende G.-R. uns der Annahme einer Ausheilung der Lues gegenüber sehr reserviert verhalten möchten.

Bruno S., mit Sklerophimose und Ulcus durum am Penisschaft aufgenommen, außerdem Polyscleradenitis und makulopapulöses Exanthem. Blut-Wa.R. +, Lumbalbefund: Lympho. 0, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. 80^{III-IV}, also bei Fehlen aller sonstigen Liquorbefunde typische Lueszacke. In den nächsten $^3/_4$ Jahren erfolgt gründliche Behandlung mit zwei kombinierten Kuren (insgesamt 24 Injektionen von je 0,3 Altsalvarsan und etwa ebensoviel Hg-Injektionen). Blut-WaR. und S.-G.R. schon seit der 8. Salvarsaninjektion negativ und von da an seit 8 Monaten dauernd negativ geblieben. Lumbalbefund nach Beendigung der Behandlung: Lympho. 3/3, Nonne —, Weichbrodt —, Braun-Husler —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. 80^{IV}, also gegenüber dem ersten Befund vor $^3/_4$ Jahren trotz der Behandlung absolut unveränderte Goldsolausflockung, die eher noch etwas stärker geworden ist. Hier wird unseres Erachtens eine ganz besondere Vorsicht in der Beurteilung am Platze sein, ob der Patient wirklich als von der Lues geheilt anzusehen ist, was man nach dem sonst in jeder Richtung negativ gewordenen und $^3/_4$ Jahr kontrollierten Befund *ohne* die Goldsolkurve mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen hätte.

Solche Patienten müssen u. E. unbedingt im Auge behalten und weiterhin in ihrem Liquorbefund kontrolliert werden, weil hier vielleicht die weitere Beobachtung wird Klarheit schaffen können, ob das etwaige spätere Aufflackern luetischer Prozesse im Zentralnerven-



system sich auf derartige Latenzzustände zurückführen läßt, in denen nichts als die positiv gebliebene G.-R. das Fortwirken des luetischen Virus anzeigt. Das würde der G.-R. natürlich eine ganz besonders erhöhte Bedeutung verleihen. Unter diesem Gesichtspunkt verdient eine Angabe von *Eicke* besonders hervorgehoben zu werden, der ausdrücklich betont, daß auch schwach positive Resultate bei der G.-R. durchaus Beachtung verdienen, und als Beispiel einen Fall anführt, der lediglich eine schwach positive Goldausflockung zeigte; unbehandelt zeigte der Patient 3 Monate später paralytische Störungen.

Es scheint, daß *Kyrle* im großen ganzen auf dem richtigen Wege ist, wenn er die Lues in zwei Gruppen einteilt, eine, bei der alle Reaktionen einschließlich der G.-R. auf die Behandlung hin prompt zurückgehen, hierher gehören die Veränderungen in den Anfangsstadien der Lues; zur anderen Gruppe rechnen die älteren Fälle, wo trotz teilweisen oder völligen Schwindens der andern Reaktionen die G.-R. unbeeinflußt bleibt, und bei diesen zeigt sich dann häufig, daß später komplette Liquorbefunde sich einstellen. Solchen Patienten hätte man *ohne* die G.-R. die beste Prognose gestellt, da ja sonst der Befund in jeder Hinsicht negativ war. *Kyrle* faßt seine Erfahrungen dahin zusammen, daß das Bestehenbleiben hochpositiver Goldsolreaktionen prognostisch durchaus nicht gleichgültig ist, da es uns sagt, daß die Liquorinfektion noch nicht endgültig zum Abschluß gekommen ist, daß Excerbationen eintreten können und Patienten dieser Art besonders gefährdet sind.

Daß die völlige Rückbildung der Goldsolkurve unter der Therapie auch dann zu erreichen ist, wenn der Liquor noch in anderen Reaktionen positiv war, wenn also schon zweifellos meningitische Prozesse eingetreten waren, lehren Krankengeschichten wie die folgende.

Johann L., Scleradenitis universalis, papulosquamöses Exanthem. Blut-WaR. +, Lumbalbefund: Lympho. 123/3, Nonne —, Hämolysin-R. — Liquor WaR. bis 0,75 —, G.-R. 80 — 160^{IV}. Nach Beendigung einer intensiven kombinierten Kur erneute Lumbalpunktion: Lympho. 15/3, Nonne —, Liquor WaR. —, G. R. 40 I, also nur minimale Ausflockung in der ersten Farbstufe, wie sie auch normalerweise manchmal vorkommt und als negativ gelten muß.

Freilich muß zugegeben werden, daß eine derart prompte Rückbildung nur in einem Teil der Fälle erfolgt, und daß bei dem anderen Teil die G.-R. der Therapie gegenüber sich sehr resistent verhält und ihr viel langsamer weicht, als die übrigen evtl. positiv gewesenen Reaktionen. Die Kurven werden hier unter der Behandlung zunächst nur mehr oder minder abgeschwächt, indem sie etwa von 80^{V} auf 80^{III} zurückgehen, also in der Intensität des Farbumschlags schwächer werden, aber nicht zur Norm zurückzubringen sind. Solche Fälle erwähnt auch *Kyrle*, *Eicke*, *Flesch*, *Eskuchen* und andere Autoren, die auch auf



die große Resistenz der G.-R. gegenüber der Therapie verweisen. Wodurch sich dieses hartnäckige Bestehenbleiben auch nach recht durchgreifender und klinisch anscheinend erfolgreicher antisyphilitischer Therapie erklärt, ist vorläufig schwer zu sagen. Die Tatsache des Persistierens der G.-R. ist indessen in Anbetracht der früher erörterten Möglichkeit, daß sie vielleicht durch unvollständige Eliminierung des Virus bedingt sein könnte, von so großer Wichtigkeit, daß Patienten mit diesem Phänomen über größere Zeiträume sorgfältigst weiter beobachtet werden müßten. Unser Material ist leider nicht groß genug, um mit genügender Sicherheit daraus zu entnehmen, welche besonderen Erscheinungsformen der Lues — von den meta-luetischen Erkrankungen abgesehen — sich in besonders auffallendem Maße an der Persistenz der G.-R. beteiligen; wir behalten uns vor, bei späterer Gelegenheit auf diese Frage zurückzukommen.

Daß selbst die extremsten Ausflockungsgrade, wie wir sie regelmäßig bei der Paralyse, aber auch sonst ziemlich häufig bei frischer Meningolues des Sekundärstadiums und in 50% der Fälle mit ausgesprochener Lues cerebrospinalis sehen, sich durchaus durch die Therapie beeinflußbar erweisen, dafür haben wir zahlreiche Beispiele erlebt. So sahen wir in günstigen Fällen Paralysenkurven bei Lues cerebrospinalis unter der Therapie relativ rasch bis zur Norm zurückgehen, während in unseren Fällen von klinisch ausgebildeter Paralyse, die kompletten Goldsolkurven von dem Typ $10-320^{VI}$ sich nicht im geringsten veränderten, obwohl nach den umfangreichen Erfahrungen von *Stern* und *Poensgen* auch bei der Paralyse eine Abschwächung der Ausflockung durch intensive extra- wie endolumbale Behandlung erzielbar ist. Für die Möglichkeit des völligen Verschwindens der Paralysenkurve beim Meningorezidiv diene folgender Fall als Beispiel.

Frau N., hat vor 1 Jahr abortiert, vor einem halbe Jahre eine kombinierte Kur durchgemacht. Leidet in letzter Zeit an schweren Kopfschmerzen; zur Zeit der Aufnahme in die Klinik besteht Brechreiz, Nackenschmerzen, heftigster Kopfschmerz, sofortige Lumbalpunktion ergibt: Lympho. 1312/3, Nonne ++, Hämolysin-R. +, Liquor-WaR. 0,1 +, G.-R. $10-640^{VI}$, Blut-WaR. zweifelhaft. Erhält sofort eine Serie von 4 Altsalvarsaninjektionen von je 0,2 g (nach der Vorschrift von *Scholtz* innerhalb 2 Tagen gegeben). Wegen der Intensität des Krankheitsprozesses wird bereits nach einer Woche wiederum eine Serie von 4 Salvarsaninjektionen in gleicher Weise verabreicht. Eine Woche später erneute Lumbalpunktion ergibt: Lympho. 238/3, Nonne +, Hämolysin-R. + (abgeschwächt), Liquor-WaR. erst von 0,3 an +, G.-R. $40-160^{II}$, also ganz bedeutend abgeschwächt. Klinisch beschwerdefrei. Blut-WaR. —, S.-G.-R. —. Die Patientin erhält in den nächsten 2 Monaten in 4 wöchentlichem Abstand nochmals weitere zwei Serien von je 4 Salvarsaninjektionen. Ausreichende Hg-Applikation muß wegen der schweren Stomatitis unterbleiben. Die nach den 2 Monaten vorgenommene Liquorkontrolle ergibt: Lympho. 34/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. normal.



Ein ähnliches Verhalten zeigen die meisten derartigen Kurven bei schwer pathologischem Liquor mit Ausnahme der Paralyse. Immer beobachtet man dabei fast dieselben Erscheinungen bezüglich der Art des Rückganges der Paralysenkurven, daß dieselben nämlich bei eintretender Besserung des Befundes zunächst nicht mehr in so breiter Zone ausflocken, etwa von $10-320^{VI}$ auf $10-80^{V}$, dann allmählich auch in der Intensität des Farbumschlages bis etwa 80^{IV} sich abschwächen, d. h. nur noch in einem einzigen Röhrchen ein Ausflockungsmaximum, also eine richtige Lueszacke zeigen. Genau denselben Vorgang kann man bei Verschlechterung des Befundes in umgekehrter Richtung beobachten, wenn vorher etwa nur eine Lueszacke bestand und der Prozeß entweder wegen Vernachlässigung der Behandlung oder aus einem anderen unkontrollierbaren Anlaß sich verschlechtert, daß dann die Ausflockung sich in der Weise verstärkt, daß erst die Zacke tiefer (bis zu weiß) herabsteigt, daß in weiterer Folge dann eine Verbreiterung des Ausflockungsmaximums über mehrere Röhrchen eintritt, bis schließlich eine komplette Paralysenkurve resultiert. Wir sahen ein derartiges Beispiel bei einer Lues latens, deren Goldsolkurve folgende Entwicklungsstadien durchmachte: Bei der ersten Lumbalpunktion G.-R. 80^{IV}, daneben schwach positive andere Liquorreaktionen; zweite Lumbalpunktion: G.-R. $40-160^{VI}$, zugleich übrige Reaktionen stärker positiv geworden; dritte Lumbalpunktion: G.-R. $10-320^{VI}$, daneben noch weitere Verschlechterung der übrigen Reaktionen.

Durch solche Beobachtungen dürfte erwiesen sein, daß die verschiedenen Kurventypen nicht Ausdrücke für verschiedene, voneinander abgrenzbare Krankheitsvorgänge am Zentralnervensystem sind, sondern daß sie offenbar nur einen Gradmesser für die Intensität des sich abspielenden syphilitischen Prozesses darstellen, ohne erkennbare Beziehung darauf, ob und was für pathologisch-anatomische Veränderungen mit der betr. Krankheitsphase verbunden sind. Einen Beleg dafür sehen wir auch darin, daß es völlig die gleichen Kurven geben kann bei einem höchst akut aufgetretenen Neurorezidiv und einer in langsamster Entwicklung sich herausbildenden Paralyse, zwei Prozesse, die sich pathologisch-anatomisch doch sicher mindestens insoweit unterscheiden, als der eine ein passagerer, akut entzündlicher, völlig rückbildungsfähiger Vorgang ist, der keine bleibenden Gewebsveränderungen zu setzen braucht, soweit man das aus dem wieder völligen Negativwerden aller Reaktionen, einschließlich der G.-R., schließen kann; während es sich bei der Paralyse um einen mit schweren Parenchymveränderungen einhergehenden chronisch verlaufenden, so gut wie niemals reparablen Prozeß handelt. Man muß also den Autoren völlig beipflichten, die besondere pathognomonische Kurventypen für



die verschiedenen Phasen der Nervenlues einschließlich der Tabes und Paralyse nicht anerkennen, dieselben gibt es auch nach unseren Erfahrungen nicht.

In differentialdiagnostischer Hinsicht hat also die G.-R. auf dem Gebiete der Nervenlues ganz offenbar nicht die anfangs in sie gesetzten Erwartungen erfüllt. Ebensowenig kann aber noch ein Zweifel daran bestehen, daß trotzdem die G.-R. ungemein viel für die Erkennung luetischer Prozesse im Zentralnervensystem leistet und alle anderen Reaktionen an Empfindlichkeit weit übertrifft. Der Klärung bedürftig sind allerdings — ganz abgesehen von unserer Unkenntnis des Wesens der G.-R. — noch manche Fragen bezüglich des Verhaltens der G.-R. im Krankheitsablauf der Syphilis sowie bezüglich der Stellung, die der Therapeut gegenüber der G.-R. einzunehmen hat. Wie soll man z. B. auf die Dauer eine hartnäckig positive isolierte G.-R. bewerten, deren Träger ausreichend behandelt und längere Zeiträume hindurch als klinisch völlig gesund befunden ist? Soll man wirklich in ihr immer ein Signum mali ominis dafür sehen, daß das Damoklesschwert eines jederzeit möglichen neuen Krankheitsausbruches im Zentralnervensystem über dem Patienten schwebt, und soll man dementsprechend die antisyphilitische Behandlung fortsetzen? Eine sichere Antwort läßt sich bei der kurzen Beobachtungsspanne vorläufig nicht geben. Es muß hier besonders darauf hingewiesen werden, daß hartnäckig persistierende Goldsolkurven nach unserer Beobachtung vorwiegend den älteren Luesstadien angehören, bei denen *Kyrle* bei Beobachtung während längerer Zeiträume ein „Sichgleichbleiben" geringfügiger pathologischer Liquorbefunde ohne Tendenz zur Verschlechterung bzw. Progredienz festgestellt zu haben glaubt. *Dreyfus* teilt auf Grund seiner reichen Erfahrungen die günstige prognostische Auffassung, die solche leichten Befunde seitens *Kyrles* erfahren, jedoch nicht, sondern vertritt die Anschauung, daß auch leichtere Veränderungen, zu denen wir die persistierende G.-R. rechnen möchten, später immer noch in schwerere übergehen können — eine Ansicht, die in den mit der G.-R. gelegentlich gemachten Erfahrungen (Komplettierung anfangs isolierter G.-R. zu späterem vollpathologischen Liquorbefund) eine neue Stütze finden würde. Selbst wenn man nicht auf dem skeptischen Standpunkt von *Dreyfus* steht, sondern mehr der günstigeren Auffassung *Kyrles* zuneigt, wird es unseres Erachtens unbedingt eine ärztliche Pflicht und ein notwendiges wissenschaftliches Erfordernis sein, Patienten mit kürzer oder länger zurückliegender Lues dauernd unter Liquorkontrolle zu halten, bei denen sich eine eindeutige positive G.-R., worunter wir eine Ausflockung von mindestens Farbstufe II an verstehen, als dauerndes Phänomen herausgestellt hat. Dazu gehören Fälle wie der nachstehende:



Eduard M., 1898 angeblich Primäraffekt im Sulcus coronarius. 1901 Exanthem, Schmierkur, 1902 Angina specifica, Schmierkur, 1907 circinäres Syphilid auf dem Fuß, Papeln am Scrotum, Condylomata lata. 1913 Blut-WaR. +, wegen Kopfschmerzen Lumbalpunktion, Befund: Lympho. 409/3, Nonne + +, Liquor-WaR. —; darauf kombinierte Kur. 1914 Blut-WaR. bei viermaliger Untersuchung dauernd —, erneute Lumbalpunktion ergibt: Lympho. —, Nonne —, Liquor-WaR. von 0,6 ab +. Läßt sich nicht weiter behandeln. 1915 wegen „dumpfen Kopf" erneute Lumbalpunktion mit völlig negativem Befund außer Liquor-WaR. bei 0,75 kleine Kuppe. Bleibt unbehandelt. 1918 Lumbalpunktion: Befund völlig negativ. 18. VI. 1920 Blut-WaR. —, Pat. fühlt sich „nervös". Genaue klinische Untersuchung (Nervenklinik) ergibt folgenden Befund: linker Babinsky angedeutet +, leichte Schwäche der linken Facialis, Sprachstörung, wahrscheinlich beginnende Paralyse. Zwecks Ausschluß atherosklerotischer Ursache genaue interne Untersuchung (Medizinische Klinik). Ergebnis: Kein Anhalt für Arteriosklerose. Danach neue Lumbalpunktion: Lympho. 6/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. 40—80 III. Drei Wochen später provokatorische Injektion von 0,3 Altsalvarsan, danach WaR. +. 13. VII. 1920. erneute Lumbalpunktion: Lympho. 8/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75—, G.-R. 40—80 IV.

In diesem offenbar völlig unzureichend behandelten Falle, der klinisch im Laufe der letzten Jahre verschiedene Verdachtsmomente für das latente Fortbestehen eines cerebralen Prozesses darbot, der ja im Jahre 1913 durch den Liquorbefund objektiv erwiesen war, liegt also jetzt kein anderes Anzeichen einer Erkrankung des Zentralnervensystems im Liquor vor als die zweimal in 4wöchentlichem Abstand hintereinander fast in gleicher Weise positiv befundene G.-R. In solchen Fällen ist es vielleicht gerechtfertigt, die G.-R. als ausreichenden Grund zur Einleitung einer energischen antiluetischen Behandlung anzusehen, wie das auch *Eicke* in 2 Fällen getan hat, der einmal eine Neuritis optica gänzlich unklarer Ätiologie und ohne Anhaltspunkt für Lues lediglich durch die G.-R. als luetisch erkannte und ein anderes Mal eine Polyneuritis, die für eine Arsen-Neuritis gehalten wurde, wegen des typischen Ausfalls der G.-R. als syphilitisch ansprach und beide Male mit der sofort einsetzenden antiluetischen Behandlung den besten Erfolg hatte. — Es liegt uns indessen, da unsere Erfahrungen hierüber noch notwendig der Erweiterung bedürfen, zunächst noch fern, jetzt schon Richtlinien des therapeutischen Handelns auf Grund des Ausfalls der G.-R. aufzustellen, und es muß vorläufig, bis ein zur Klärung des Problems ausreichendes Beobachtungsmaterial vorliegt, noch dem Ermessen des einzelnen Untersuchers überlassen bleiben, inwieweit er die G.-R. als Indikationen für therapeutische Maßnahmen ansehen will.

Wenn wir zum Schluß uns die Frage vorlegen, ob man früher liquorpositive Fälle, bei denen durch die Behandlung ein Rückgang aller Reaktionen einschließlich der G.-R. zur Norm erzielt worden ist, mit größerer Sicherheit als „geheilt" ansprechen kann, als das vorher auf Grund des Schwindens der *Nonne*schen vier Reaktionen möglich

war, die ja vielfach ein sehr unzuverlässiges Prognostikum darstellten, so glaube ich, daß man in Anbetracht der sehr viel größeren Feinheit der G.-R. diese Frage wohl bejahen kann. Wenn wir die positive G.-R. bei der Lues als einen Indicator für dem Wesen nach vorläufig unbekannte Veränderungen an den Kolloiden des Liquors, die unter dem Einflusse des syphilitischen Virus stattfinden, auffassen, und im Laufe der Behandlung einen Rückgang der G.-R. bis zur Norm sich vollziehen sehen, so kann man annehmen, daß mit dem Normalverhalten des Liquors hinsichtlich der G.-R. die Beseitigung des Virus, die „Heilung" erreicht ist. Mit Rücksicht auf die ungeheure Variabilität biologischer Verhältnisse soll aber auch diese Anschauung nur im allgemeinen ausgesprochen sein; denn es wird zweifellos Fälle genug geben, wo infolge besonderer Umstände ein noch fortbestehender, evtl. herdförmiger oder abgekapselter syphilitischer Prozeß neben den anderen negativen Reaktionen auch eine negative G.-R. aufweist, die uns fälschlich das Erloschensein der Krankheit annehmen läßt. Wir selbst haben allerdings einen derartigen Fall noch nicht beobachtet und bisher keine Veranlassung gehabt, die günstige prognostische Bedeutung einer unter der Behandlung negativ gewordenen und später negativ gebliebenen G.-R. in Zweifel zu ziehen.

Aus den vorstehenden Ausführungen dürfte sich ergeben, daß die G.-R. in die vorderste Reihe der Untersuchungsmethoden des Liquors bei luetischen Erkrankungen gehört, und daß ihre Anwendung in viel größerem Ausmaße, als bisher geschehen ist, ein dringendes wissenschaftliches und praktisches Erfordernis darstellt. Inwieweit andere Kolloidreaktionen berufen sein werden, der G.-R. den Rang streitig zu machen, das müssen erst weitere Erfahrungen ergeben. Aber unseres Erachtens wird dafür die jetzt bereits viel angewandte Mastixreaktion, auch in der Modifikation von *Jakobsthal* und *Kafka*, nicht in Frage kommen, weil bei ihr die Möglichkeit zum Arbeiten mit einem möglichst gleichbleibenden Kolloid noch viel geringer ist als bei der G.-R., eine Erfahrung, die sich uns im Laufe längerer Zeit parallel nebeneinander ausgeführter G.-R. und Mastixreaktion überzeugend aufgedrängt hat. Auch *Eskuchen* hält die Mastixreaktion in ihrer jetzigen Gestalt für keine der G.-R. ebenbürtige Reaktion. Auch die von *Stern* angegebene Kollargolreaktion kann wegen ihrer geringeren Reaktionsbreite, die offenbar an das Vorhandensein recht hochgradiger Krankheitsprozesse im Zentralnervensystem gebunden ist, da sie in den frühen Sekundärstadien fast immer versagt, während sie sich regelmäßig eigentlich nur bei der Paralyse findet, vorläufig nicht mit der G.-R. in Wettbewerb treten. Für die von *Ellinger* neuerdings angegebene Form der Kollargolreaktion im Liquor scheint, soweit sich das an Hand des vom Autor beigebrachten Materials übersehen läßt,



der Fall vorzuliegen, daß sie an Empfindlichkeit nur etwa dasselbe leistet, wie die WaR., die bekanntlich an Feinheit hinter der G.-R. weit zurücksteht. So behauptet bisher also wohl die Goldsolreaktion von *C. Lange* unbestritten das Feld unter den Kolloidreaktionen des Liquors*).

Literatur.

[1]) *Brandt* und *Mras*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. 1921. — [2]) *Brandt* und *Mras*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 42. — [3]) *Breuer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — [4]) *Dreyfus*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 48. — [5]) *Delbanco* und *Jacob*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**. — [6]) *Ellinger*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34. — [7]) *Eskuchen*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14. — [8]) *Frühwald*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**. — [9]) *Königstein* und *Spiegel*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24. — [10]) *Kyrle*, *Brandt* und *Mras*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 34. — [11]) *Mayr*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. — [12]) *Nast*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. — [13]) *Oetiker*, Dissertation, Basel 1916. — [14]) *Reitstötter*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **30**, Heft 5/6. — [15]) *Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin 1921. — [16]) *Schäber*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. — [17]) *The Svedberg*, Die Methoden zur Herstellung kolloidaler Lösungen anorganischer Stoffe. 1909. — [18]) *Wohlwill*, Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 67. — [19]) *Wohlwill*, Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **59**, Heft 2/3. — [20]) *Weigeldt*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **67**. 1921. — [21]) *Zsigmondy*, Kolloidchemie, 1. Auflage. — [22]) *Zsigmondy*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **56**. 1906. — Die übrige benutzte Literatur findet sich in der Arbeit von *Weigeldt* Nr. 20 angegeben.

*) Abgeschlossen 14. Dezember 1921.



Über eine bisher nicht beschriebene Naevusform (pflastersteinförmiger Bindegewebsnaevus).

Von

Privatdozent Dr. **B. Lipschütz.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. November 1921.)

Auf Grund von zwei Krankenbeobachtungen, die ich kurz nacheinander in den letzten Jahren zu machen Gelegenheit hatte, möchte ich hier die Schilderung einer klinisch bemerkenswerten, bisher, wie es scheint, noch nicht beschriebenen Hautveränderung geben. An diese Fälle reihe ich weitere zwei hierher gehörige Befunde an, die ich vor etwa einem Jahrzehnt erhoben hatte, ohne damals, bei der Seltenheit ihres Vorkommens, die genaue Art der krankhaften Hautveränderung genauer verfolgt zu haben.

In allen meinen Beobachtungen handelt es sich um Nebenbefunde bei Kranken, die wegen verschiedenartiger Affektionen das Krankenhaus aufgesucht hatten.

Der erste[1]) eingehend untersuchte Fall betrifft ein 18jähriges, an akuter Gonorrhöe leidendes Mädchen, bei dem folgender Befund erhoben wurde:

An der Haut der vorderen Thoraxfläche findet sich eine Veränderung, die ungefähr folgende Grenzen zeigt: Nach oben, vom Jugulum entlang des rechten Schlüsselbeines bis ungefähr zur Hälfte desselben reichend, nach innen um ein geringes die Mittellinie überschreitend, nach außen bis etwa 1 Querfinger innerhalb der Mamillarlinie und nach unten von einer etwa 3 Querfinger oberhalb der Brustwarze quer verlaufenden Linie begrenzt. In dieser durch die angegebenen Linien begrenzten Hautgegend findet man einen über handtellergroßen Herd, der aus ungemein zahlreichen in das Hautrelief eingelagerten Knötchen besteht, welche folgende Merkmale besitzen: sie springen nur mäßig über das Hautniveau vor, werden jedoch von dem tastenden Finger deutlich wahrgenommen; sie besitzen einen grauweißen, mattglänzenden Farbenton und zeigen rundliche oder ausgesprochen polygonale Begrenzung. An der Oberfläche erscheinen sie entweder wie schräg abgeschliffen oder sie springen kuppelförmig vor und sind oft in ihrer Mitte von einem Porus durchbrochen. Ihre Größe schwankt von $1—1^1/_2$ bis höchstens 2 mm im Durchmesser. Die Konsistenz ist mäßig derb. Ein besonders charakteristisches Merkmal dieser Hautveränderung besteht nun darin, daß die in die Haut eingelagerten knötchenförmigen Efflorescenzen derart dicht nebeneinander liegen, daß sie im allgemeinen fast aneinander stoßen, wobei sie sich

[1]) Der Fall wurde von mir am 7. III. 1918 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vorgestellt.



gegenseitig gewissermaßen abflachen, miteinander aber nicht verschmelzen. Es entsteht hierdurch ein zierliches Mosaikbild.

Bei genauerem Zusehen unterscheidet man einen Hauptherd, der Handbreit nach innen und oben von der Mamilla gelegen ist und sich nach außen allmählich in das Relief der normalen Haut verliert. Sehr deutlich treten einige mit dem Hauptherd durch Zwischenzüge von Knötchen zusammenhängende Anteile hervor, die namentlich entlang des Schlüsselbeines und am Jugulum zu sehen sind und des weiteren sich über dem Brustbein, fast bis zum linken Rand desselben inselförmig vorschieben. In diesen Herden sind die oben erwähnten Merkmale der Hautveränderung besonders deutlich zu verfolgen. Andere Anteile erscheinen infolge einer über sie hinwegziehenden Pityriasis versicolor zum Teil verdeckt (Abb. 1).

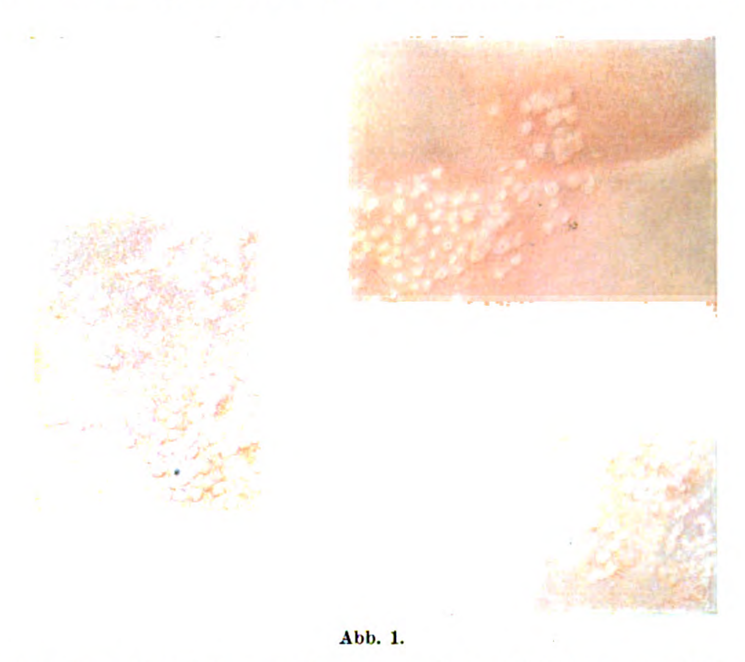


Abb. 1.

Es besteht weder Jucken, noch Kratzen, keinerlei Zeichen von Entzündung oder Pigmentierung.

Die Pat. gibt mit Sicherheit an, die Hautveränderung schon als Kind beobachtet zu haben.

Über die Hautbeschaffenheit der Kranken wurden folgende Bemerkungen notiert: Mäßige Ichthyosis mit Keratosis follicularis, namentlich der Haut des Abdomens. Stärkere Flaumhaarbildung und mäßige Hypertrichosis der Haut der Unterschenkel. Im Gesicht Seborrhöe, Acne und Comedones. Desgleichen mäßige Acnebildung der Rückenhaut. — Geringgradige Struma parenchymatosa.

Den zweiten Fall beobachtete ich bei einer 23 Jahre alten Frau, die wegen latenter Lues durch längere Zeit in Spitalbehandlung stand.

Blasse, wohlgepflegte Haut. In der Gegend der Deltoideusportion des rechten Musculus pectoralis findet man eine Hautveränderung, die der Quere nach im horizontalen Durchmesser etwa die Länge eines Fingers und der Länge nach etwa 5 cm beträgt. Sie ist unscharf begrenzt und besteht aus einem Hauptherd, mit dem zahlreiche kleinere, inselförmig losgelöste Herde, fast überall zusammenhängen; ferner strahlt vom Hauptherd in Form einer schmalen Linie oder nach





Art einer strichförmigen Hautveränderung in der Höhe des Halses des Humeruskopfes ein weiterer Herd aus.

Die erwähnte Hautveränderung setzt sich aus zahlreichen, in das Hautrelief eingelagerten, 1—2 mal stecknadelkopfgroßen Knötchen zusammen, die folgende Merkmale aufweisen: sie sind über das Hautniveau nur wenig eleviert, dem tastenden Finger dabei leicht wahrnehmbar, von rundlicher oder angedeutet polygonaler Begrenzung und von grauweißem, mattglänzendem Farbenton. Ihre Konsistenz ist mäßig derb. Spannt man die Haut seitlich an, so treten die Efflorescenzen besonders deutlich hervor; der überwiegenden Mehrzahl nach sitzen sie dicht nebeneinander, ohne aber miteinander zu verschmelzen. Durch die regelmäßige Anordnung wird ein eigenartiges Bild bedingt, das an das Relief eines aus regelmäßigen Pflastersteinen zusammengesetzten Trottoirs erinnert. In der Peripherie der Hautveränderung sind einzelne Efflorescenzen oder kleine Gruppen solcher vom Hautherd vollkommen losgelöst.

Die Affektion soll seit frühester Jugend bestehen und keinerlei subjektive Beschwerden verursachen.

Die in klinischer Hinsicht weitgehende Übereinstimmung der Hautaffektion in beiden hier geschilderten Fällen wurde auch durch die histologische Untersuchung bestätigt, worüber weiter unten berichtet werden soll.

Im Anschluß an die ausführlicher mitgeteilten Fälle erwähne ich noch kurz eine bereits 1911 bei einem an Impetigo leidenden siebenjährigen Knaben gemachte klinisch ganz ähnliche Beobachtung; der Herd liegt hier über dem oberen Anteil des Sternum, erstreckt sich nach links oben fast bis zum Schlüsselbein, weist streifenförmige Anordnung auf und ist unscharf begrenzt. Die Einzelefflorescenzen sind etwas kleiner als in den oben ausführlich geschilderten Fällen, ihre für den Prozeß besonders charakteristische mosaikartige Anordnung war jedoch auch bei diesem Fall mit Leichtigkeit wahrzunehmen.

Schließlich habe ich noch einen vierten Fall anzuführen, den ich ein einziges Mal bei einem in ambulatorischer Behandlung gestandenen Mann vor mehreren Jahren gesehen habe; der Hautprozeß war in zosterförmiger Anordnung, etwa 3 cm breit und 5 cm lang, unterhalb des linken Angulus scapulae lokalisiert. Hier zeichneten sich die Efflorescenzen sowohl durch auffallende Größe als auch durch ihren blendend weißen Farbenton aus. Über die Affektion konnte der Kranke nur die Angabe machen, daß sie seit vielen Jahren bestehe und ihn nicht belästige.

Histologisch wurden dieser Fall als auch der vorhergehende nicht untersucht.

Zusammenfassung. In den beschriebenen vier Beobachtungen handelt es sich um eine stets halbseitig lokalisierte, zum Teil ausgesprochen zosterförmige Anordnung aufweisende Hautveränderung, die seit frühester Jugend besteht, keinerlei Veränderungen im Laufe der Jahre erleidet und subjektive Beschwerden vollkommen vermissen läßt. Diese zweifellos Naevuscharakter besitzende Affektion bietet Interesse infolge ihrer eigenartigen klinischen Beschaffenheit. Die Herde sitzen über dem oberen Anteil des Brustbeines und reichen von hier auf der oberen vorderen Thoraxhälfte nach oben bis zum Schlüsselbein und nach außen etwa bis zur Mamillarlinie (Fall 1 und 3) oder sie sitzen in der Gegend der Schulterhöhe (Fall 2) oder unterhalb des Schulterblattes (Fall 4). Beim Sitz über dem Sternum können sie um ein geringes die Mittellinie überschreiten. Die Herde sind unscharf begrenzt und lösen sich peripher in kleinere Inseln auf, wodurch neben dem Haupt-



anteil des Hautprozesses noch kleinere, unregelmäßig begrenzte Nebenherde zu erkennen sind, die durch Zwischenzüge von Efflorescenzen mit ersterem mehr oder weniger zusammenhängen.

Die die Herde aufbauenden ungemein zahlreichen knötchenförmigen Efflorescenzen zeigen folgende Merkmale: sie sind rundlich oder ausgesprochen polygonal begrenzt und 1—2 mm groß (Fall 1, 2 und 3), können aber (Fall 4) diese Maße um das Doppelte übertreffen. Sie besitzen mäßig derbe Konsistenz und einen mattweißen bis auffallend schneeweißen Farbenton. Während die meisten der ins Hautrelief eingelagerten Efflorescenzen etwas über das Hautniveau vorspringen, sind die kleineren, die periphersten Anteile der Herde zusammentretenden Efflorescenzen sehr winzig und diskret angedeutet, werden jedoch vom tastenden Finger noch deutlich wahrgenommen. Ihre Oberfläche ist entweder flach oder kuppelförmig gestaltet.

Bemerkenswert erscheint nun die gegenseitige Anordnung der rundlichen oder polygonalen Knötchenefflorescenzen. Sie sind dicht nebeneinander im Hautrelief eingefügt, derart, daß sie fast aneinander stoßen und sich dabei gewissermaßen gegenseitig abflachen, miteinander aber nicht verschmelzen; es entsteht hierdurch ein für die Affektion sehr charakteristisches mosaikartiges Bild, das an das Oberflächenrelief eines aus regelmäßigen Pflastersteinen zusammengesetzten Bürgersteiges erinnert, und auch für das Erkennen der Affektion von Wichtigkeit ist.

Ist letztere zart ausgebildet, so empfiehlt es sich, zu Demonstrationszwecken die Haut durch seitlichen Zug stärker anzuspannen, um ein besseres Hervortreten des Hautreliefs zu bewirken. In einem Fall (Fall 2) habe ich noch ein weiteres für Demonstrationszwecke geeignetes Verfahren feststellen können. Nach Anwendung von Scharlachrotsalbe auf die in diesem Fall zwecks histologischer Untersuchung gesetzte Excisionswunde, ist es zu einer mäßigen Farbenimprägnation des zwischen den einzelnen Efflorescenzen gelegenen Gewebes gekommen, während die Efflorescenzen selbst fast ungefärbt blieben und daher durch Kontrastwirkung stärker hervortraten. Vielleicht läßt sich dieses Verfahren gelegentlich auch für andere dermatologische Demonstrationszwecke ähnlicher Art verwenden.

Die histologische, in 2 Fällen durchgeführte Untersuchung hat eine Reihe charakteristischer Merkmale für die beschriebene Hautveränderung ergeben.

Fall I. Zur histologischen Untersuchung wurde ein kleines Hautstück unter Chloräthylanästhesie excidiert, in Zenkerscher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die weitere Behandlung erfolgte nach den in der Histopathologie der Hautkrankheiten gebräuchlichen Methoden.

Die Durchmusterung der Schnitte zeigt das Epithel intakt. Das papilläre und subpapilläre Bindegewebe ist locker gefügt und weist spärliche Zellen vom





Typus fixer Bindegewebszellen auf. Es nimmt bei der Hämalaun-Eosinfärbung den sauren Farbstoff schwach an. Im Gegensatz dazu findet man in den mittleren und tieferen Coriumanteilen, in ziemlich scharf umschriebener Begrenzung die Bindegewebsbündel dichter gefügt, hypertrophisch; sie nehmen Eosinfarbe viel stärker an und erscheinen wie gequollen oder homogenisiert. Der Unterschied in der Färbeaffinität des normalen und kranken Bindegewebes tritt auch nach van Gieson und Mallory deutlich hervor. Entzündliche Gewebsveränderungen fehlen gänzlich. Die Färbung auf elastische Fasern ergibt normale Verhältnisse; Netze feinster Verzweigungen der elastischen Fasern lassen sich in den Papillen mühelos fast bis zur Epithelcoriumgrenze verfolgen. Lanugohärchen und Talgdrüsen usw. zeigen, soweit sie in den Schnitten getroffen wurden, nichts Abnormes (Abb. 2).

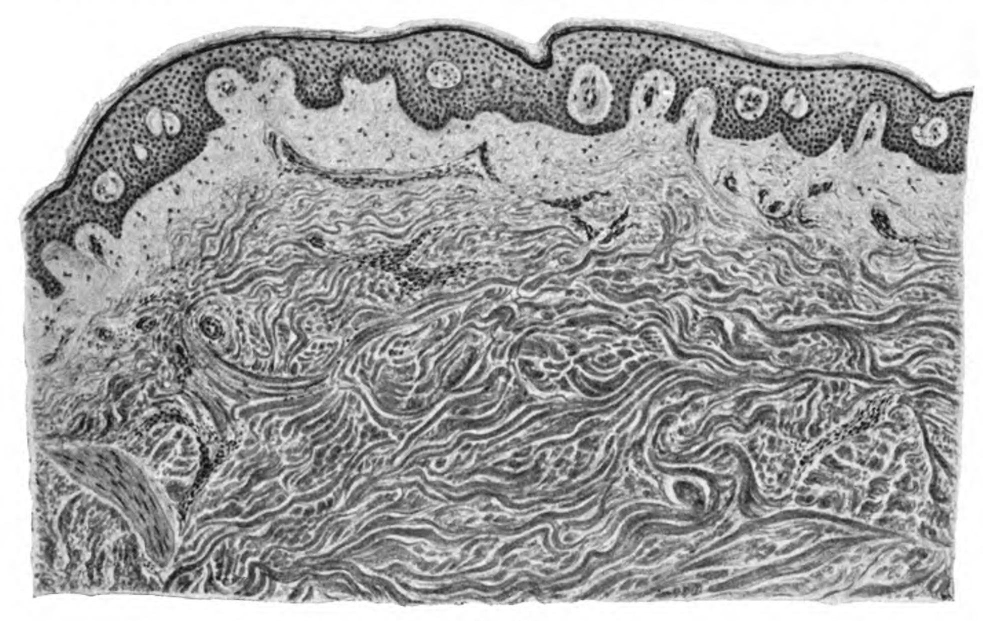


Abb. 2.

Beim zweiten Fall hat die histologische Untersuchung die gleichen Befunde, wie die beim vorhergehenden Fall geschilderten ergeben, so daß es sich erübrigen dürfte Einzelheiten anzuführen.

Der seit frühester Jugend bestehende, keinerlei Veränderungen im Laufe der Jahre aufweisende Hautprozeß, seine metamere Anordnung und das vollkommene Fehlen subjektiver Beschwerden sprechen, wie bereits erwähnt, für den Naevuscharakter der geschilderten Affektion. Dem entspricht auch das Ergebnis der histologischen Untersuchung, die entzündliche Gewebsveränderungen vollkommen vermissen läßt, vielmehr bloß eine deutliche Hypertrophie und Homogenisierung circumscripter Anteile des Bindegewebes aufweist und das Auftreten mäßig derber, knötchenförmiger Efflorescenzen erkennen läßt, die in regelmäßiger Anordnung und Ausbildung in das Hautrelief eingelagert sind.

Die Beurteilung des klinischen Bildes bietet keine Schwierigkeiten. Trotz gewisser, bei oberflächlicher Untersuchung sich ergebender Ähnlichkeiten etwa mit Efflorescenzen des Lichen albus (Zumbusch) oder der Neurodermitis alba (Kreibich), bestehen in dem vieljährigen Bestand (meist aus frühester Jugend), in der metameren Anordnung, in dem Fehlen von Jucken usw. wichtige differentialdiagnostische Merkmale, die die Entscheidung leicht werden treffen lassen. Auch mit der vor kurzem von Lewandowsky (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **31**) beschriebenen Hautveränderung, die zum Teil auch den gleichen Sitz in der Nähe der Mamilla wie einzelne meiner Fälle aufweist, ist das Krankheitsbild kaum zu verwechseln; histologisch finden sich übrigens ausgesprochene Unterschiede, indem in unseren Beobachtungen das elastische Gewebe normale Verhältnisse zeigt, während beim „Naevus elasticus regionis mammariae" Veränderungen der elastischen Fasern angetroffen werden (Lewandowsky). Auch sind beide Krankheitsbilder durch den abweichenden Farbenton gekennzeichnet und daher leicht zu trennen.

Die hier beschriebene, in der Literatur meines Wissens noch nicht erwähnte systematisierte Hautveränderung sprechen wir als eine verhältnismäßig selten zur Beobachtung gelangende Form eines Bindegewebsnaevus an, die durch die eigenartige Anordnung der sie aufbauenden, ein pflastersteinförmiges Mosaikbild bedingenden Efflorescenzen klinisches Interesse beansprucht. Man könnte daher von einem pflastersteinförmigen Bindegewebsnaevus sprechen.

Autorenverzeichnis.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig





